This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

A propos de ce livre

Ceci est une copie numérique d'un ouvrage conservé depuis des générations dans les rayonnages d'une bibliothèque avant d'être numérisé avec précaution par Google dans le cadre d'un projet visant à permettre aux internautes de découvrir l'ensemble du patrimoine littéraire mondial en ligne.

Ce livre étant relativement ancien, il n'est plus protégé par la loi sur les droits d'auteur et appartient à présent au domaine public. L'expression "appartenir au domaine public" signifie que le livre en question n'a jamais été soumis aux droits d'auteur ou que ses droits légaux sont arrivés à expiration. Les conditions requises pour qu'un livre tombe dans le domaine public peuvent varier d'un pays à l'autre. Les livres libres de droit sont autant de liens avec le passé. Ils sont les témoins de la richesse de notre histoire, de notre patrimoine culturel et de la connaissance humaine et sont trop souvent difficilement accessibles au public.

Les notes de bas de page et autres annotations en marge du texte présentes dans le volume original sont reprises dans ce fichier, comme un souvenir du long chemin parcouru par l'ouvrage depuis la maison d'édition en passant par la bibliothèque pour finalement se retrouver entre vos mains.

Consignes d'utilisation

Google est fier de travailler en partenariat avec des bibliothèques à la numérisation des ouvrages appartenant au domaine public et de les rendre ainsi accessibles à tous. Ces livres sont en effet la propriété de tous et de toutes et nous sommes tout simplement les gardiens de ce patrimoine. Il s'agit toutefois d'un projet coûteux. Par conséquent et en vue de poursuivre la diffusion de ces ressources inépuisables, nous avons pris les dispositions nécessaires afin de prévenir les éventuels abus auxquels pourraient se livrer des sites marchands tiers, notamment en instaurant des contraintes techniques relatives aux requêtes automatisées.

Nous vous demandons également de:

+ *Ne pas utiliser les fichiers à des fins commerciales* Nous avons conçu le programme Google Recherche de Livres à l'usage des particuliers. Nous vous demandons donc d'utiliser uniquement ces fichiers à des fins personnelles. Ils ne sauraient en effet être employés dans un quelconque but commercial.

+ *Ne pas procéder à des requêtes automatisées* N'envoyez aucune requête automatisée quelle qu'elle soit au système Google. Si vous effectuez des recherches concernant les logiciels de traduction, la reconnaissance optique de caractères ou tout autre domaine nécessitant de disposer d'importantes quantités de texte, n'hésitez pas à nous contacter. Nous encourageons pour la réalisation de ce type de travaux l'utilisation des ouvrages et documents appartenant au domaine public et serions heureux de vous être utile.

+ *Ne pas supprimer l'attribution* Le filigrane Google contenu dans chaque fichier est indispensable pour informer les internautes de notre projet et leur permettre d'accéder à davantage de documents par l'intermédiaire du Programme Google Recherche de Livres. Ne le supprimez en aucun cas.

+ *Rester dans la légalité* Quelle que soit l'utilisation que vous comptez faire des fichiers, n'oubliez pas qu'il est de votre responsabilité de veiller à respecter la loi. Si un ouvrage appartient au domaine public américain, n'en déduisez pas pour autant qu'il en va de même dans les autres pays. La durée légale des droits d'auteur d'un livre varie d'un pays à l'autre. Nous ne sommes donc pas en mesure de répertorier les ouvrages dont l'utilisation est autorisée et ceux dont elle ne l'est pas. Ne croyez pas que le simple fait d'afficher un livre sur Google Recherche de Livres signifie que celui-ci peut être utilisé de quelque façon que ce soit dans le monde entier. La condamnation à laquelle vous vous exposeriez en cas de violation des droits d'auteur peut être sévère.

À propos du service Google Recherche de Livres

En favorisant la recherche et l'accès à un nombre croissant de livres disponibles dans de nombreuses langues, dont le français, Google souhaite contribuer à promouvoir la diversité culturelle grâce à Google Recherche de Livres. En effet, le Programme Google Recherche de Livres permet aux internautes de découvrir le patrimoine littéraire mondial, tout en aidant les auteurs et les éditeurs à élargir leur public. Vous pouvez effectuer des recherches en ligne dans le texte intégral de cet ouvrage à l'adresse `http://books.google.com`

NYPL RESEARCH LIBRARIES
3 3433 06633220 0

TRAITÉ

DE

CHIMIE GÉNÉRALE

14 982. — PARIS, IMPRIMERIE A. LAHURE
9, rue de Fleurus, 9

TRAITÉ

DE

CHIMIE GÉNÉRALE

COMPRENANT

LES PRINCIPALES APPLICATIONS DE LA CHIMIE

AUX SCIENCES BIOLOGIQUES ET AUX ARTS INDUSTRIELS

PAR

Paul SCHÜTZENBERGER

PROFESSEUR AU COLLÈGE DE FRANCE

TOME SIXIÈME

PARIS

LIBRAIRIE HACHETTE ET Cie

79, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 79

1890

Droits de traduction et de reproduction réservés.

THE NEW YORK
PUBLIC LIBRARY
592666 A
ASTOR, LENOX AND
TILDEN FOUNDATIONS
R 1932 L

TRAITÉ

DE

CHIMIE GÉNÉRALE

LIVRE SIXIÈME

SÉRIE AROMATIQUE OU COMPOSÉS A NOYAUX BENZINIQUES

— SUITE —

DEUXIÈME PARTIE

CARBURES CONTENANT PLUSIEURS NOYAUX BENZINIQUES ASSOCIÉS ;
DÉRIVÉS DE CES CARBURES (SUITE).

CHAPITRE X

CARBURES A DEUX OU A PLUSIEURS NOYAUX BENZINIQUES SOUDÉS SANS INTERMÉDIAIRES

32 X 159

Suivant le mode de soudure des résidus benziniques, ces carbures donnent lieu à diverses lois d'homologie :

1° Chaque noyau benzinique possède en propre 6 atomes de carbone et se trouve relié à ses voisins, comme le phényle l'est au méthyle dans le toluène.

Exemples :

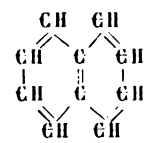
Diphényle. . . . . $C^6H^5 . C^6H^5$;
Diphénylbenzine. . . . . $C^6H^5 . C^6H^4 . C^6H^5$;
Diphényldiphénylé. . . . . $C^6H^5 . C^6H^4 . C^6H^4 . C^6H^5$.

Dans ce cas, le passage d'un terme au suivant se fait par addition de C^6H^4. Sauf cette restriction, la construction théorique de tous les corps possibles, en partant de la benzine, suit les lois de combinaison au moyen desquelles nous avons formé les carbures de la série grasse avec le méthane. Les carbures de cet ordre sont en outre susceptibles d'engendrer des homologues par addition de CH^2. Ceux-ci sont isomères du diphénylméthane, du triphénylméthane, du tétraphénylméthane et de leurs homologues.

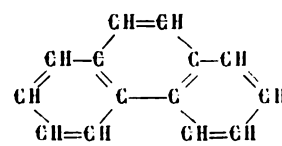
Ainsi $C^6H^5 . C^6H^4 . CH^3$ est isomère de $C^6H^5 . CH^2 . C^6H^5$; de même $CH^3 . C^6H^4 . C^6H^4 . CH^3$ est isomère de $C^6H^5 . CH^2 . CH^2 . C^6H^5$.

La différence entre ces deux sortes d'isomères est assez nette pour qu'il soit inutile d'insister.

2° Deux noyaux benziniques voisins peuvent avoir en commun 2 atomes de carbone, comme dans la naphtaline $C^{10}H^8$ ou



et comme dans le phénanthrène $C^{14}H^{10}$ ou



L'homologie à partir de la benzine a lieu par addition de n fois C^4H^2 [$n = 1, 2, 3...$].

I. Carbures du premier genre, homologues de la benzine par additions successives de C^6H^4.

Diphényle, $C^6H^5 . C^6H^5$.

Le diphényle est le terme le plus important parmi les carbures de ce *genre*.

Il cristallise dans l'alcool en larges lames brillantes, appartenant au système monoclinique. Il fond à 70°,5 et bout à 254°.

On peut aisément le sublimer à la manière de l'acide benzoïque. Il est peu soluble à froid dans l'alcool, très soluble dans l'alcool chaud et dans l'éther.

Le diphényle a été obtenu pour la première fois par l'action du sodium sur la benzine monobromée :

$$2(C^6H^5Br) + Na^2 = 2\,BrNa + C^6H^5 . C^6H^5.$$

Il se prépare plus aisément par la décomposition des vapeurs de benzine au rouge. On fait couler goutte à goutte de la benzine pure à l'extrémité la plus élevée d'un tube en fer assez long, légèrement incliné et porté au rouge sur une grille à analyse. Les produits qui s'échappent par l'autre extrémité sont condensés. La production du diphényle est accompagnée d'un dégagement d'hydrogène. En même temps il se forme d'autres carbures plus condensés. Par distillation fractionnée on sépare le diphényle de la benzine non altérée et des termes plus complexes et on achève la purification par cristallisations répétées dans l'alcool.

Nous avons vu que la benzine chauffée longtemps à 200° avec du sodium fournit du diphényle, l'hydrogène enlevé se fixant au sodium.

Le diphényle est, comme la benzine, difficilement attaqué par les oxydants (acide azotique étendu, bichromate de potasse et acide sulfurique étendu). L'acide chromique en solution dans l'acide acétique cristallisable le convertit en acide benzoïque.

Les réducteurs puissants, tels que l'acide iodhydrique, sont sans action sur lui. Ce carbure se prête à tous les genres de substitutions que peut subir la benzine elle-même. Envisagé comme un dérivé monosubstitué de la benzine (benzine monophénylée), on peut dire qu'il engendre, de préférence par substitution, des composés du genre *para*.

La plupart de ces corps n'ont aucune importance pratique. Nous nous contenterons d'en donner une rapide énumération, avec indication des points de fusion et d'ébullition et de leur mode de formation.

Dérivés monochlorés. — L'ortho et le para se forment par l'action du chlore sur le diphényle, en présence du chlorure d'antimoine.

1° *Ortho.* — Doubles pyramides monocliniques. Fond à 34° ; bout à 268°.

2° *Para.* — Lames minces. Fond à 75°,5 ; bout à 282°.

3° *Méta.* — Se forme par la distillation d'un mélange de métachlorobenzoate de chaux et de phénate de potasse :

$$C^6H^4 \begin{cases} Cl \\ CO^2 . \frac{Ca}{2} \end{cases} + C^6H^5 . OK = CO^5K \frac{Ca}{2} + C^6H^4 \begin{cases} Cl \\ C^6H^5 \end{cases}$$

Solide, fond à 89°.

Dérivé bichloré para, $C^6H^4Cl - C^6H^4 . Cl$. — Se forme par l'action du chlore sur le diphényle et par décomposition au rouge de la benzine monochlorée.

Aiguilles fusibles à 148°; bout à 315°.

Dérivé pentachloré, $C^{12}H^5Cl^5$. — Obtenu par l'action du perchlorure de phosphore sur le diphényle dihydroxylé. Il fond à 179°; bout au-dessus de 360° et cristallise en longues aiguilles.

Dérivé perchloré, $C^{12}Cl^{10}$. — Obtenu par l'action prolongée du chlore sur le diphényle, en présence de l'iode et en élevant finalement la température à 350°. Grains cristallins, ne fondant pas à 270°.

Dérivés monobromés. — 1° *Ortho.* — Liquide, bout à 297°. Obtenu en transformant le diphényle orthonitré en dérivé bromé, au moyen des réactions diazoïques.

2° *Para.* — Se forme par l'action du brome sur le diphényle, à froid et en présence du sulfure de carbone. Cristallise en lamelles fusibles à 89°; bout à 310°.

Dérivé bibromé para. — Se forme par l'action du brome sur le diphényle, en présence de l'eau. Prismes monocliniques, fusibles à 164°; bout à 360°.

Dérivé biiodé para. — Lames jaunes, fusibles à 202°. Pour le préparer, on transforme la benzidine $C^6H^4(AzH^2) . C^6H^4(AzH^2)$ en $C^6H^4I . C^6H^4I$, au moyen de réactions diazoïques.

Dérivés mononitrés. — 1° *Ortho.* — Lames minces, fusibles à 37°; bout à environ 320°. On fait réagir l'acide nitrique fumant sur une solution de diphényle dans l'acide acétique cristallisable, à 60°.

2° *Para.* — Prend naissance par l'action prolongée de l'acide nitrique fumant sur le diphényle pulvérisé. Cristallise en aiguilles fusibles à 113°; bout à 340°.

Dérivés binitrés. — 1° *Bipara.* — Se forme par nitration directe du diphényle. Fines aiguilles, fusibles à 233°.

2° *Orthopara.* — Se forme dans les mêmes conditions que le bipara. Aiguilles fusibles à 93°,5.

Dérivé tétranitré. — Se forme par l'action d'un mélange azotosulfurique en excès sur le diphényle. Amorphe, fond à 140°.

Dérivés bihydroxylés. — On connaît quatre modifications (α, β, γ, δ), répondant à la formule $C^6H^4(OH) . C^6H^4(OH)$.

1° α. — S'obtient avec d'autres produits lorsqu'on fond le phénol avec de la potasse caustique :

$$2\,(C^6H^5 . OH) = H^2 + C^6H^4(OH) . C^6H^4(OH).$$

Longues aiguilles aplaties, fusibles à 123°. Insoluble dans l'eau froide, assez soluble dans l'eau chaude.

2° β. — Se forme dans les mêmes conditions que la modification α, mais en proportion beaucoup plus faible. Lames minces et brillantes, fusibles à 190°.

3° γ. — Obtenu en fondant avec la potasse le dérivé disulfoné du diphényle.

Lames brillantes, fusibles à 270°; sublimable en écailles.

4° δ. — Obtenu en fondant avec la potasse les dérivés monosulfonés (ortho ou para) du phénol. Fines aiguilles, fusibles à 161°; bout à 342°.

Anhydride du diphénol, $\left.\begin{matrix}C^6H^4\\C^6H^4\end{matrix}\right\}O$. — Lamelles fusibles à 81°; bout à 273°. Il se forme par l'action de la chaleur sur un mélange de phénol et d'oxyde de plomb.

Dérivés tétrahydroxylés. — Le dérivé disulfoné du diphényle dihydroxylé α $\left.\begin{matrix}C^6H^4.OH\\C^6H^4.OH\end{matrix}\right.$ donne par fusion avec la potasse caustique un composé cristallisable en fines aiguilles, fusible à 84° et sublimable, dont la composition est représentée par la formule $\left.\begin{matrix}C^6H^3:(OH)^2\\C^6H^3:(OH)^2\end{matrix}\right.$ (dipyrocatéchine).

La résorcine et le phénol, fondus avec la potasse caustique, fournissent une petite quantité d'un tétraphénol cristallisable en aiguilles plates, qui ne fondent pas encore à 250° (dirésorcine).

Dérivés hexahydroxylés. — Sous le nom de *cérulignon* ou de *cédriret* on a décrit un produit intéressant, cristallisant en aiguilles bleu d'acier foncé, dont la composition est représentée par la formule $C^{16}H^{16}O^6$.

On l'obtient en oxydant par le bichromate de potasse, en présence de l'acide acétique, l'éther diméthylique du pyrogallol, $C^6H^3\left\langle\begin{matrix}(OCH^3)^2\\OH\end{matrix}\right.$. Celui-ci se rencontre en proportions notables dans l'acide pyroligneux provenant de la distillation sèche des bois de hêtre et de charme.

Il suffit d'ajouter du bichromate de potasse à l'acide acétique brut de ces provenances. Au bout de quelques jours il se forme un dépôt, que l'on dissout dans le phénol, à la température de 30°. La solution phénolique additionnée d'alcool fournit un dépôt cristallin de cédriret.

Le cédriret est volatil, non sans décomposition partielle. Il est insoluble dans la plupart des dissolvants, soluble dans le phénol et dans l'acide sulfurique concentré, qui prend sous son influence une coloration bleue caractéristique. *Le perchlorure* de fer, le chlore, l'iode, l'acide

azotique transforment également l'éther diméthylique du pyrogallol en cédriret.

La constitution de ce corps peut être représentée par la formule

$$\begin{array}{l} C^6H^2 \begin{cases} (OCH^3)^2 \\ O \end{cases} \\ | \\ C^6H^2 \begin{cases} O \\ (OCH^3)^2 \end{cases} \end{array}.$$

On a donc

$$\begin{array}{l} C^6H^3 \begin{cases} (OCH^3)^2 \\ OH \end{cases} \\ C^6H^3 \begin{cases} OH \\ (OCH^3)^2 \end{cases} \end{array} + O^2 = 2H^2O + \begin{array}{l} C^6H^2 \begin{cases} (OCH^3)^2 \\ O \end{cases} \\ | \\ C^6H^2 \begin{cases} O \\ (OCH^3)^2 \end{cases} \end{array}.$$

Les réducteurs alcalins ou acides, amalgame de sodium, sulfure ammonique, zinc en poudre, en présence de la soude ou de l'acide chlorhydrique, y fixent de l'hydrogène et le convertissent en hydrocédriret :

$$\begin{array}{l} C^6H^2 \begin{cases} (OCH^3)^2 \\ OH \end{cases} \\ | \\ C^6H^2 \begin{cases} OH \\ (OCH^3)^2 \end{cases} \end{array},$$

qui cristallise en prismes monocliniques, fusibles à 190°.

L'hydrocédriret, chauffé pendant douze heures à 200° avec de l'acide chlorhydrique (6 parties), se saponifie et conduit à un diphényle hexahydroxylé, $\begin{array}{l} C^6H^2 \equiv (OH)^3 \\ | \\ C^6H^2 \equiv (OH)^3 \end{array}$, qui cristallise en lamelles brillantes, solubles dans l'eau et solubles en bleu violacé dans les alcalis.

Dérivés monoamidés. — 1° *Ortho.* — Solide, fond à 45°. Obtenu par réduction du dérivé orthonitré.

2° *Para.* — Lamelles fusibles à 48°; bout à 322°. Se prépare en réduisant le dérivé paranitré.

Cette base peut donner naissance à des dérivés méthylés, éthylés, acétylés, oxyazoïques, azoïques, hydrazoïques, diazoïques, etc., et en général à tous les dérivés des amines primaires aromatiques.

Dérivés nitroamidés. — 1° *Dipara.* — Petites aiguilles rouges, fusibles à 198°. Il prend naissance par réduction à froid du dérivé diparanitré, au moyen du sulfhydrate d'ammoniaque.

2° *Ortho-para.* — Prismes rouges, fusibles à 98°. Pour le préparer,

on réduit à froid, par le sulfhydrate d'ammoniaque en solution alcoolique, le dérivé ortho-paradinitré.

Dérivés diamidés. — 1° *Dipara* ou *benzidine*. — Feuillets ou larges lames brillantes. Il fond à 122°, bout au-dessus de 360°, en se décomposant. Soluble dans l'eau chaude. Se forme par transposition moléculaire de l'hydrazobenzine, sous l'influence des acides minéraux,

$$\begin{matrix} \text{C}^6\text{H}^5 . \text{AzH} \\ | \\ \text{C}^6\text{H}^5 . \text{AzH} \end{matrix} = \begin{matrix} \text{C}^6\text{H}^4 . \text{AzH}^2 \\ | \\ \text{C}^6\text{H}^4 . \text{AzH}^2 \end{matrix},$$

ou par réduction totale, au moyen de l'étain et de l'acide chlorhydrique, du dérivé diparanitré.

La solution sulfocarbonique de ce corps agitée avec de l'eau de brome prend une couleur rouge foncé, tandis que la liqueur aqueuse surnageante devient successivement bleue, verte et enfin incolore, à mesure que l'on augmente la dose de brome. C'est une base diacide.

2° *Ortho-para* ou *diphényline*. — Longues aiguilles, fusibles à 45°; elle bout à 363°. L'eau en dissout très peu. La diphényline a été préparée en réduisant le dérivé dinitré ortho-para au moyen de l'étain et de l'acide chlorhydrique.

Carbazol, $\begin{matrix} \text{C}^6\text{H}^4 \diagdown \\ | \\ \text{C}^6\text{H}^4 \diagup \end{matrix} \text{AzH}$. — Lamelles brillantes, fusibles à 238° ; bout à 338°; se sublime aisément; peu soluble à froid dans l'alcool, l'éther, la benzine, le sulfure de carbone et le chloroforme ; plus soluble à chaud dans ces dissolvants. On obtient le carbazol en décomposant la diphénylamine au rouge :

$$\begin{matrix} \text{C}^6\text{H}^5 \diagdown \\ \text{C}^6\text{H}^5 \diagup \end{matrix} \text{AzH} = \text{H}^2 + \begin{matrix} \text{C}^6\text{H}^4 \diagdown \\ | \\ \text{C}^6\text{H}^4 \diagup \end{matrix} \text{AzH}.$$

Le carbazol accompagne l'anthracène dans les portions du goudron de houille passant entre 320 et 360°. Pour le séparer de ce dernier carbure, on distille l'anthracène brut sur de la potasse caustique. Il reste dans l'alambic un dérivé potassé du carbazol, $\begin{matrix} \text{C}^6\text{H}^4 \diagdown \\ | \\ \text{C}^6\text{H}^4 \diagup \end{matrix} \text{AzK}$, qu'il suffit de laver à l'eau pour régénérer le carbazol. Pour le purifier, on précipite par l'acide picrique sa solution dans le toluène, puis on décompose la combinaison picrique par l'ammoniaque et on fait cristalliser dans l'alcool chaud.

Le carbazol est remarquable par sa stabilité. Il jouit de caractères fai-

blement acides et peut échanger l'hydrogène de son groupe AzH contre du potassium lorsqu'on le chauffe à 220° avec de la potasse caustique. La combinaison est détruite par l'eau.

Le dérivé potassé du carbazol chauffé avec des iodures forméniques échange le potassium contre du méthyle, de l'éthyle, etc., et donne des dérivés monométhylé, monoéthylé, etc.

L'acide iodhydrique concentré et le phosphore convertissent à 220° le carbazol en une base nouvelle, la *carbazoline*. On a

$$\text{C}^{12}\text{H}^{9}\text{Az} + \text{H}^{6} = \text{C}^{12}\text{H}^{15}\text{Az}.$$

Dérivés sulfonés. — 1° *Monosulfoné*. — S'obtient par l'action de l'acide sulfurique concentré sur le diphényle, à 100°.

2° *Disulfoné dipara*. — S'obtient par l'action d'un excès d'acide sulfurique concentré et chaud sur le diphényle.

Dérivés carboxyliques du diphényle. — On les obtient par hydratation des dérivés cyanés; ceux-ci se forment lorsqu'on distille un mélange de cyanure de potassium et du sel potassique d'un dérivé sulfoné du diphényle :

$$\text{C}^{6}\text{H}^{5}.\text{C}^{6}\text{H}^{4}.\text{SO}^{3}\text{K} + \text{CAzK} = \text{SO}^{3}\text{K}^{2} + \text{C}^{6}\text{H}^{5}.\text{C}^{6}\text{H}^{4}.\text{CAz},$$
$$\text{C}^{6}\text{H}^{5}.\text{C}^{6}\text{H}^{4}.\text{CAz} + 2\,\text{H}^{2}\text{O} = \text{AzH}^{3} + \text{C}^{6}\text{H}^{5}.\text{C}^{6}\text{H}^{4}.\text{CO}.\text{OH}.$$

Le dérivé monocarboxylique para cristallise en aiguilles fusibles à 218°. Il prend aussi naissance aux dépens de la diphénylbenzine, lorsqu'on oxyde celle-ci en solution acétique par l'acide chromique.

Le dérivé dipara carboxylique se présente sous la forme d'une poudre blanche, amorphe, insoluble dans l'alcool et dans l'éther.

Le dérivé diorthocarboxylique ou acide diphénique se forme lorsqu'on oxyde par le mélange de bichromate et d'acide sulfurique le phénanthrène $\begin{matrix}\text{C}^{6}\text{H}^{4} - \text{CH} \\ | \qquad\quad \| \\ \text{C}^{6}\text{H}^{4} - \text{CH}\end{matrix}$ ou la phénanthraquinone $\begin{matrix}\text{C}^{6}\text{H}^{4} - \text{CO} \\ | \qquad\quad | \\ \text{C}^{6}\text{H}^{4} - \text{CO}\end{matrix}$. L'acide diphénique cristallise en aiguilles ou en feuillets brillants, fusibles à 229° et sublimables. Il est soluble dans l'eau chaude, l'alcool et l'éther.

Chauffé avec de la chaux, il perd $\text{CO}^{2} + \text{H}^{2}\text{O}$ et donne la diphénylène-acétone :

$$\begin{matrix}\text{C}^{6}\text{H}^{4}.\text{CO}.\text{OH} \\ | \\ \text{C}^{6}\text{H}^{4}.\text{CO}.\text{OH}\end{matrix} = \text{H}^{2}\text{O} + \text{CO}^{2} + \begin{matrix}\text{C}^{6}\text{H}^{4} \diagdown \\ | \\ \text{C}^{6}\text{H}^{4} \diagup\end{matrix}\text{CO}.$$

Ce dernier corps prend aussi naissance aux dépens du fluorène oxydé par le mélange de bichromate et d'acide sulfurique étendu.

L'acétone diphénylénique cristallise en prismes jaunes, fusibles à 84°. Elle bout à 337°. Se dissout dans l'alcool et dans l'éther.

Ditolyle, $CH^3 . C^6H^4 . C^6H^4 . CH^3$.

Para. — Prismes brillants, monocliniques. Fond à 121°; bout sans décomposition. Se forme par l'action du sodium sur le toluène parabromé.

Dixylyle, $(CH^3)^2 : C^6H^3 . C^6H^3 : (CH^3)^2$.

Para. — Longues aiguilles, fusibles à 125°. Il se forme par la distillation du mercurxylyle : $Hg\,[C^6H^3(CH^3)^2]^2$.

Diphénylbenzine, $C^6H^5 . C^6H^4 . C^6H^5$.

Lamelles fusibles à 205°; bout à 383°. Peu soluble dans l'alcool bouillant et dans l'acide acétique; cristallisable; soluble dans la benzine.

Elle se trouve parmi les produits de la décomposition de la benzine portée au rouge ou chauffée à 200° avec du sodium. On l'obtient aussi en faisant réagir le sodium sur un mélange de benzine monobromée et de paradibromobenzine.

Fluorène ou diphénylène-méthane ortho, $\begin{matrix} C^6H^4 \diagdown \\ | \\ C^6H^4 \diagup \end{matrix} CH$.

Ce carbure doit son nom à la belle fluorescence violette que présentent les lamelles cristallines obtenues dans l'alcool. Il a été découvert par M. Berthelot, qui l'a extrait des huiles lourdes accompagnant la naphtaline et l'anthracène dans les portions les moins volatiles du goudron de houille. Les huiles séparées des deux carbures solides précédents sont rectifiées. On recueille d'abord ce qui passe entre 290 et 340°, puis on sépare par un nouveau fractionnement ce qui distille entre 300 et 320°. Cette portion, refroidie par un mélange réfrigérant, dépose du fluorène impur, que l'on exprime et rectifie à plusieurs reprises et que l'on purifie finalement par cristallisation dans un mélange d'alcool et de benzine et enfin dans l'acide acétique cristallisable.

En ajoutant de l'acide picrique à la solution éthérée du carbure, il se dépose des prismes rouge-brun, fusibles à 80°, de picrate de fluorène, cristaux que l'on décompose par l'ammoniaque, pour mettre le carbure en liberté.

Le fluorène se forme encore : par hydrogénation et réduction de

l'acétone diphénylénique $\begin{matrix} \text{C}^6\text{H}^4 \diagdown \\ | \\ \text{C}^6\text{H}^4 \diagup \end{matrix} \text{CO}$ (distillation sèche avec la poudre de zinc ; action de l'acide iodhydrique et du phosphore à 160°) ; par la décomposition au rouge du diphénylméthane :

$$\begin{matrix} \text{C}^6\text{H}^5 \diagdown \\ \text{C}^6\text{H}^5 \diagup \end{matrix} \text{CH}^2 = \text{H}^2 + \begin{matrix} \text{C}^6\text{H}^4 \diagdown \\ | \\ \text{C}^6\text{H}^4 \diagup \end{matrix} \text{CH}^2 ;$$

par la décomposition de la phénanthraquinone par la chaux, à température élevée :

$$\begin{matrix} \text{C}^6\text{H}^4 - \text{CO} \\ | \qquad\quad | \\ \text{C}^6\text{H}^4 - \text{CO} \end{matrix} + \text{H}^2\text{O} = \begin{matrix} \text{C}^6\text{H}^4 \diagdown \\ | \\ \text{C}^6\text{H}^4 \diagup \end{matrix} \text{CH}^2 + \text{CO}^2 + \text{O}.$$

Le fluorène offre l'apparence de lamelles brillantes, à fluorescence violette. Il fond à 113° et bout à 295°. Il est peu soluble à froid dans l'alcool, assez soluble dans l'alcool chaud, dans l'éther, le sulfure de carbone et la benzine.

Il donne par substitution des dérivés :

Dibromés α et β, fusibles à 166° et à 162° ;

Tribromé, fusible à 161° ;

Mononitré, dinitré ;

Monoamidé, diamidé.

Le mélange oxydant de bichromate de potasse et d'acide sulfurique étendu convertit le fluorène en acétone diphénylénique $\begin{matrix} \text{C}^6\text{H}^4 \diagdown \\ | \\ \text{C}^6\text{H}^4 \diagup \end{matrix} \text{CO}$. Ce dernier, traité en solution alcoolique par l'amalgame de sodium, se change en un alcool $\begin{matrix} \text{C}^6\text{H}^4 \diagdown \\ | \\ \text{C}^6\text{H}^4 \diagup \end{matrix} \text{CH}.\text{OH}$, cristallisable en aiguilles fusibles à 153°, soluble dans l'eau chaude.

II. Carbures du second genre, homologues de la benzine par additions successives de C^4H^2.

Naphtaline, C^{10}H^8.

Ce carbure important cristallise en lames appartenant au système monoclinique, fusibles à 80°. La naphtaline bout à 217° et se laisse facilement entraîner par la vapeur d'eau ou par la vapeur d'alcool. Densité à 15° = 1,1517. A l'état de fusion, à 99°, cette densité tombe à 0,9628.

La naphtaline est à peu près insoluble dans l'eau. Elle se dissout

aisément dans l'éther et dans les carbures liquides du goudron de houille. A 15°, 100 parties d'alcool retiennent 5,29 de carbure; 100 parties de toluène en dissolvent 31,94 parties.

La naphtaline est un des produits les plus abondants du goudron de houille. Elle apparaît et cristallise dans les dernières portions de la rectification des huiles légères, ainsi que dans les premières portions de celle des huiles lourdes.

Ces produits sont abandonnés à eux-mêmes à basse température, afin de favoriser autant que possible la cristallisation. Le liquide baignant les cristaux est séparé par égouttage, turbinage et expression à la presse hydraulique. La naphtaline brute, ainsi séparée, est fondue à la vapeur, agitée à l'état fluide avec quelques centièmes de lessive de soude. Après repos, on décante la liqueur aqueuse et alcaline, on lave avec de l'eau et on traite par 10 pour 100 d'acide sulfurique à 45° Baumé; on décante la liqueur acide, on lave à l'eau et on chauffe à 100° avec une lessive alcaline. Finalement on distille le carbure à feu nu dans de grandes cornues en tôle.

La naphtaline passe rapidement; on la recueille dans des bacs et on coule dans des moules coniques. On peut aussi entraîner la vapeur du carbure par un courant d'air et diriger cette vapeur dans une chambre à chicanes, où elle se dispose en flocons blancs, composés de petites lamelles.

Une naphtaline tout à fait pure et ne rougissant plus à l'air peut se préparer en chauffant le produit purifié par la méthode précédente, au bain-marie, à 100°, avec 5 à 10 pour 100 d'acide sulfurique à 66° Baumé; on lave ensuite à l'eau, on sèche et on distille. Par ce traitement, les dernières traces de phénols et de bases quinoléiques se trouvent éliminées.

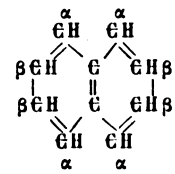
La présence de la naphtaline a été signalée parmi les produits de la décomposition sèche et à température élevée d'une foule de corps. C'est ainsi qu'elle prend naissance lorsqu'on dirige des vapeurs d'alcool, d'acide acétique, d'éther, de pétrole, etc., à travers un tube chauffé au rouge.

M. Berthelot a montré qu'un mélange de vapeurs de benzine et de gaz acétylène passant à travers un tube chauffé au rouge fournit des quantités notables de naphtaline. On a, en effet,

$$C^6H^6 + 2(C^2H^2) = C^{10}H^8 + H^2.$$

Les expériences fondamentales qui permettent de fixer la constitution de la naphtaline ont été développées dans le tome III, page 390. Nous avons vu que ce carbure doit être envisagé comme formé de deux

groupes équivalents, C^4H^4 unis entre eux par 2 atomes de carbone, ou, ce qui revient au même, comme résultant de la réunion intime de deux noyaux benziniques ayant en commun 2 atomes de carbone :



Comme conséquence de cette structure, on voit tout de suite qu'il est possible de former deux isomères (α et β) monosubstitués. Les faits sont en ce point d'accord avec la théorie.

La naphtaline s'unit directement à divers composés nitrés et donne avec eux des combinaisons moléculaires. Tels sont : la dinitrobenzine para, la trinitrobenzine, la trinitraniline, l'acide picrique, la dinitrochlorobenzine, la trinitrochlorobenzine. Ces combinaisons cristallisent en aiguilles rouges et ne sont pas détruites par l'alcool. La combinaison picrique fond à 149°; celle que donne la trinitrochlorobenzine fond à 96°; celle de la dinitrochlorobenzine fond à 78°.

Sous l'influence du chlore, du brome, de l'iode, de l'acide azotique, de l'acide sulfurique, la naphtaline se comporte comme les carbures benziniques et fournit des dérivés de substitution; mais le nombre des isomères est plus considérable, à cause des deux variétés (α et β) de groupes CH sur lesquels peut se porter la substitution.

La naphtaline est également apte à fournir des produits d'addition :

Avec le chlore : bichlorure et tétrachlorure;

Avec l'hydrogène : bihydrure, tétrahydrure, hexahydrure, octohydrure et décahydrure;

Avec le brome ;

Avec le potassium.

Hydrures. — Les produits d'addition hydrogénés se forment lorsque l'on chauffe un mélange de naphtaline et d'acide iodhydrique concentré, à des températures plus ou moins élevées, avec ou sans phosphore. A mesure que la quantité d'hydrogène fixé augmente, les points d'ébullition des hydrures correspondants diminuent.

Dihydrure. — Liquide; bout vers 210°. Se trouve aussi dans le goudron de houille.

Tétrahydrure. — Liquide; bout à 205°.

Hexahydrure. — Liquide; bout entre 195 et 200°.

Octohydrure. — Liquide; bout entre 185 et 190°.

Décahydrure. — Liquide; bout de 173 à 180°.

DÉRIVÉS CHLORÉS DE LA NAPHTALINE.

1° Produits d'addition.

Bichlorure. — Liquide oléagineux, très soluble dans l'éther, moins soluble dans l'alcool. Se forme par l'action à froid du chlore sur la naphtaline. Par distillation ou par ébullition avec une solution alcoolique de potasse, il se scinde en acide chlorhydrique et en naphtaline monochlorée α :

$$C^{10}H^8Cl^2 = ClH + C^{10}H^7Cl\ (\alpha).$$

Tétrachlorure. — Solide; cristallise en rhomboèdres; fusible à 182°; soluble dans l'éther, le chloroforme, la ligroïne, peu soluble dans l'alcool bouillant.

Il prend naissance par l'action du chlore gazeux sur la naphtaline. Si le courant de chlore est assez rapide, celle-ci fond sous l'influence de la chaleur dégagée par la réaction. On doit éviter une trop grande élévation de température. Lorsqu'on juge par l'augmentation de poids que la naphtaline a fixé la dose voulue de chlore, on arrête le courant de gaz et on laisse refroidir le liquide, qui ne tarde pas à se figer en une masse cristalline peu colorée. La transformation du carbure en tétrachlorure n'est pas absolument nette; on obtient en même temps des dérivés de substitution : dichlorure monochloré, tétrachlorure monochloré, ainsi que du dichlorure de naphtaline.

On élimine les produits étrangers en délayant la masse dans un peu d'éther, exprimant à la presse et faisant bouillir les cristaux avec de la ligroïne, qui les dissout à chaud et les laisse déposer par refroidissement. Ces cristallisations dans la ligroïne ou aussi dans l'alcool ou le chloroforme sont répétées jusqu'à complète purification.

La préparation du tétrachlorure de naphtaline se fait industriellement, en vue d'arriver à l'acide phtalique par une oxydation subséquente avec l'acide azotique.

Soumis à la distillation ou bouilli avec une solution alcoolique de potasse, le tétrachlorure perd 2 molécules d'acide chlorhydrique et se change en naphtaline dichlorée :

$$C^{10}H^8Cl^4 = 2\,ClH + C^{10}H^6Cl^2.$$

Le produit fourni par la distillation rapide de petites quantités de tétrachlorure fond à 68°, bout à 287° et représente la naphtaline dichlorée *a*. Celui qui résulte de l'ébullition avec la potasse alcoolique fond à 36° et bout à 281°. C'est la naphtaline dichlorée d.

2° Produits de substitution.

Naphtalines monochlorées. — 1° α. — Liquide, bout à 252°. Se forme par l'action de la potasse alcoolique sur le dichlorure.

2° β. — Larges feuillets nacrés, fusibles à 56°; bout à 265°. Se prépare par l'action du perchlorure de phosphore sur le naphtol β.

Naphtalines dichlorées. — Les modifications connues sont assez nombreuses; nous les distinguerons par les lettres *a*, *b*, *c*, *d*, etc. Pour quelques-unes on connaît la position exacte des atomes de chlore. Nous les fixerons par les signes α et β, en affectant ces signes d'un même indice (1) lorsque les deux atomes de chlore sont fixés au même noyau benzinique, ou de deux indices différents (1) (2) lorsque les atomes de chlore appartiennent à deux noyaux benziniques distincts. Suivant que les indices sont placés en haut ou en bas, le chlore est fixé de même dans la molécule.

1° *a*, $\alpha_{(1)}$ $\alpha^{(1)}$. — Aiguilles soyeuses, fusibles à 67°; bout à 287°. Se forme par la distillation rapide du tétrachlorure.

2° *b*, $\alpha_{(1)}$ $\alpha^{(2)}$. — Écailles fusibles à 107°. Obtenu en dirigeant du chlore dans la nitronaphtaline α fondue et en distillant le produit de la réaction.

3° *c*, $\alpha_{(1)}$ $\alpha_{(2)}$. — Cristaux rhomboédriques, fusibles à 83°. Se forme par l'action du perchlorure de phosphore sur la dinitronaphtaline $\alpha_{(1)}$ $\alpha_{(2)}$.

4° *d*. — Cristaux fusibles à 36°; bout à 281°. Obtenu par l'action de la potasse alcoolique sur le tétrachlorure.

5° *e*. — Larges lames, fusibles à 114°. Action d'un excès de perchlorure de phosphore sur la naphtaline disulfonée *a*.

6° *f*. — Lames fusibles à 135°; bout à 285°. Se forme par l'action du perchlorure de phosphore sur la naphtaline disulfonée *b*.

7° *g*. — Aiguilles fusibles à 48°. Se forme par l'action du perchlorure de phosphore sur la naphtaline β nitrée β sulfonée.

8° *h*. — Aiguilles fusibles à 61°,5. Se forme par l'action du perchlorure de phosphore sur la naphtaline α nitrée β sulfonée.

9° *i*. — Lames minces, fusibles à 120°. Produit par l'action de l'oxyde d'argent sur le tétrachlorure, à 200°.

Naphtalines trichlorées. — On en connaît six modifications, obtenues :

1° Par l'action de la potasse alcoolique sur le tétrachlorure de naphtaline α chloré.

2° Par l'action du chlore sur la nitronaphtaline α, à chaud.

3° Par l'action du perchlorure de phosphore sur la dinitronaphtaline *b* et sur la nitrodichloronaphtaline.

Ces corps cristallisent en aiguilles fusibles à 81°, 90°, 103°, 131°, 65° et 56°.

Naphtalines tétrachlorées. — On en connaît cinq modifications, fusibles à 130°, 194°, 176° 141° et 180°. Elles se forment : par l'action de la potasse alcoolique sur les tétrachlorures dichlorés $C^{10}H^6Cl^2 . Cl^4$; par l'action du chlore sur la nitronaphtaline α; par l'action du perchlorure de phosphore sur la dinitrodichloronaphtaline.

Naphtalines pentachlorées. — On en connaît deux modifications, obtenues :

1° Par l'action du perchlorure de phosphore sur la dichloronaphtoquinone :

$$2(PhCl^5) + C^{10}H^4Cl^2O^2 = 2(PhCl^3O) + C^{10}H^3Cl^5 + HCl.$$

Le produit cristallise en aiguilles fusibles à 168°,5.

2° Par l'action du perchlorure de phosphore sur le tétrachlorure de naphtaline mononitré.

Naphtaline hexachlorée. — Prismes fusibles à 143°. Se forme par l'action du chlore sur la trichloronaphtaline, à chaud.

Naphtaline perchlorée. — Aiguilles fusibles à 203°, bout à 403°. Se forme par l'action prolongée du chlore sur la naphtaline, en présence du chlorure d'antimoine.

5° Produits d'addition et de substitution.

Tétrachlorures monochlorés. — 1° α. — Prismes fusibles à 151°,5. Se forme par l'action du chlore sur la naphtaline fondue.

2° β. — Liquide épais. Obtenu par addition du chlore à la naphtaline monochlorée β.

Tétrachlorures dichlorés. — On en connaît trois modifications :

1° Par addition du chlore à la naphtaline dichlorée *d* on obtient des prismes fusibles à 172°, ainsi qu'un isomère oléagineux.

2° Par l'action du chlore sur la naphtaline dichlorée *b* dissoute dans le chloroforme, on forme un composé cristallisable en prismes volumineux, fusibles à 85°.

Dichlorures trichlorés. — 1° Se forme dans les mêmes conditions que le corps précédent; cristaux fusibles à 93°.

2° En dirigeant du chlore dans une solution acétique de naphtaline monochlorée α, on obtient un produit cristallisable en prismes fusibles à 152°.

DÉRIVÉS BROMÉS ET BROMOCHLORÉS DE LA NAPHTALINE.

$C^{10}H^7Br\alpha$. — Liquide incolore, bout à 277°, très réfringent. Se prépare par l'action du brome sur la naphtaline ou sur le mercurnaphtyle.

On peut aussi remplacer AzH^2 par H dans la naphtylamine monobromée α, en utilisant les réactions diazoïques.

$C^{10}H^7Br\beta$. — Lamelles fusibles à 68°. A été obtenue par l'application des réactions diazoïques à la naphtylamine β.

$C^{10}H^6Br^2$. — On en connaît neuf modifications. Points de fusion : 61°, 63°, 68°, 74°, 76°, 81°, 126°, 140°,3, 159°,5. Elles se forment par l'action du brome sur la naphtaline, sur la naphtaline sulfonée; par l'action du perbromure de phosphore sur la naphtaline disulfonée et sur la naphtaline bromosulfonée.

$C^{10}H^5Br^3$. — On en connaît trois modifications.

Points de fusion : 75°, 85°, 86°,5.

Se forment par l'action du brome sur la naphtaline, du perbromure de phosphore sur la dibromonitronaphtaline et sur la dibromonaphtaline sulfonée.

$C^{10}H^4Br^4$. — Aiguilles volatiles sans décomposition. Obtenue par l'action du brome à chaud sur la naphtaline dibromée α.

$C^{10}H^3Br^5$. — Grains cristallins, volatils sans décomposition. Se forme par l'action du brome sur la naphtaline tétrabromée, à 150°.

$C^{10}H^2Br^6$. — Aiguilles fusibles à 245°. Se forme par l'action du brome sur la naphtaline pentabromée, à 350°, en présence d'un peu d'iode.

$C^{10}H^6BrCl\ \alpha_{(1)}\ \alpha^{(2)}$. — Aiguilles fusibles à 115°.

$C^{10}H^5Cl^2Br$. — Aiguilles fusibles vers 80°.

$C^{10}H^4Cl^2Br^2$. — Deux modifications.

$C^{10}H^4Cl^3Br$. — Trois modifications.

$C^{10}H^3Cl^3Br^2$. — Deux modifications.

$C^{10}H^6Br^2Br^4$. — Prismes rhombiques. Se forme par l'action prolongée d'un excès de brome sur la naphtaline à froid.

$C^{10}H^6BrCl\ .\ Br^4$. — Prismes fusibles à 110°. Se forme par l'action du brome sur la naphtaline chlorée.

$C^{10}H^7Br\ .\ Cl^2$. — Lames fusibles à 165°. Formé par l'action du chlore sur la naphtaline monobromée.

$C^{10}H^6Cl^2\ .\ Br^4$. — Action du brome sur la naphtaline dichlorée.

$C^{10}H^8Cl^3Br$. — Action du brome sur le tétrachlorure de naphtaline.

$C^{10}H^6Br^2\ .\ Cl^4$. — Prismes fusibles à 155°. Action du chlore sur $C^{10}H^6Br^2$.

$C^{10}H^5ClBr^2 . Cl^4$. — Prismes fusibles à 150°. Action du chlore sur le composé précédent.

DÉRIVÉS IODÉS DE LA NAPHTALINE.

$C^{10}H^7I$ α. — Liquide dense, oléagineux, bout sans décomposition au-dessus de 300°. Se forme par l'action de l'iode sur le mercurnaphtyle.

$C^{10}H^7I$ β. — Lamelles fusibles à 154°,5. Se forme par la transformation de la naphtylamine β au moyen des réactions diazoïques.

DÉRIVÉS NITRÉS DE LA NAPHTALINE.

$C^{10}H^7(AzO^2)$ α. — Le dérivé mononitré α est le seul produit de l'action modérée de l'acide azotique sur la naphtaline. Il se présente sous forme de longues aiguilles, fines et brillantes, de couleur jaune, fusibles à 61° en un liquide bouillant à 304°. Densité à 4° = 1.331.

La nitronaphtaline α est insoluble dans l'eau; très soluble dans la benzine, le sulfure de carbone, l'éther et l'alcool chaud. A 15°, 100 parties d'alcool à 87,5 pour 100 en dissolvent 2,81 parties.

Elle se prépare en mélangeant à froid 1 partie de naphtaline en poudre, 5 à 6 parties d'acide azotique d'une densité égale à 1,33 et 1 partie d'acide sulfurique. Le tout est abandonné à lui-même pendant quelques jours. On remue de temps en temps. Le produit est ensuite lavé à grande eau, puis à l'eau alcaline, enfin à l'eau chaude et à l'eau froide. Après expression et dessiccation, on traite par le sulfure de carbone.

Le sulfure de carbone dissout le produit mononitré et laisse le dérivé dinitré qui a pu se former. La solution dans le sulfure de carbone est distillée au bain-marie et le résidu est finalement purifié par solution dans l'alcool chaud et cristallisation.

L'acide chromique en solution acétique convertit la nitronaphtaline en acide nitrophtalique fusible à 212°.

Le fer ou le zinc et l'acide acétique ou l'acide chlorhydrique, l'étain et l'acide chlorhydrique, le sulfhydrate d'ammoniaque en solution alcoolique, agissent sur la nitronaphtaline α comme sur la nitrobenzine, en donnant un dérivé amidé, la naphtylamine α $C^{10}H^7 . AzH^2$.

Avec l'amalgame de sodium et une solution alcoolique de nitronaphtaline, on obtient l'azoxynaphtaline $\left.\begin{matrix} C^{10}H^7 . Az \\ | \\ C^{10}H^7 . Az \end{matrix}\right\rangle O$; avec la poudre de zinc, à chaud, on obtient l'azonaphtaline $\begin{matrix} C^{10}H^7 . Az \\ \| \\ C^{10}H^7 . Az \end{matrix}$, cristallisable en aiguilles jaunes, fusibles à 280° et peu solubles dans les dissolvants.

La nitronaphtaline chauffée au contact de l'air avec une solution aqueuse de potasse se change en nitronaphtol $\alpha_{(1)}\ \alpha^{(2)}$.

Dinitronaphtalines, $C^{10}H^{6}(AzO^{2})^{2}$. — On en connaît trois modifications. Les modifications *a* et *b* se forment par nitration directe de la naphtaline et se laissent séparer en utilisant leur différence de solubilité dans le chloroforme, la benzine, l'acétone, l'acide acétique cristallisable. Le dérivé *b* est plus soluble dans ces liquides que le dérivé *a*. On commence par traiter à froid 100 parties de carbure par 310 parties d'acide azotique fumant. Après vingt-quatre heures de contact, on ajoute 300 parties d'acide sulfurique concentré et on chauffe au bain-marie pendant un jour. Le produit de la réaction est lavé à grande eau, séché et traité par le sulfure de carbone, qui élimine la mononitronaphtaline non modifiée. On lave le résidu avec l'acétone froide et on l'épuise par l'acétone bouillante jusqu'à ce que le point de fusion du résidu ait atteint 212° et s'y maintienne.

La partie insoluble représente le dérivé dinitré *a*. On achève sa purification par cristallisation dans le xylène.

La dinitronaphtaline *b* se retire des solutions acétoniques par distillation du dissolvant et se purifie par cristallisations répétées dans le chloroforme ou dans la benzine jusqu'à ce que le point de fusion soit devenu constant et égal à 170°.

a ou $\alpha_{(1)}\ \alpha^{(2)}$. — Elle cristallise dans l'acide acétique en aiguilles prismatiques à six pans, fusibles à 217°. Elle est très peu soluble dans la plupart des dissolvants neutres; la benzine et l'acide acétique cristallisable en dissolvent seuls des quantités appréciables, à l'ébullition.

A 150°, l'acide nitrique étendu la transforme en acides nitrophtalique $C^{6}H^{3}\left\{\begin{matrix}AzO^{2}\ (5)\\(CO^{2}H)^{2}\ (1\ \text{et}\ 2)\end{matrix}\right.$, dinitrobenzoïque $C^{6}H^{3}\left\{\begin{matrix}(AzO^{2})^{2}\ (3\ \text{et}\ 5)\\CO^{2}H\ (1)\end{matrix}\right.$, picrique.

Par réduction avec le sulfhydrate d'ammoniaque, elle donne successivement une nitroamidonaphtaline $\alpha_{(1)}\ \alpha^{(2)}$ fusible à 119°, et une diamine fusible à 189°.

Chauffée pendant environ huit heures avec 15 à 20 parties d'acide nitrique fumant, elle se change en trinitronaphtaline *a*, fusible à 122°. Un mélange de 5 parties d'acide azotique fumant et de 5 parties d'acide sulfurique concentré donne, par une ébullition peu prolongée, une trinitronaphtaline *c*, fusible à 147°. Enfin une ébullition de plusieurs heures avec un mélange de 10 parties d'acide nitrique fumant et de 10 parties d'acide sulfurique concentré conduit à une tétranitronaphtaline *a*, fusible à 259°.

b. — Lames rhombiques, fusibles à 170°. Elle est plus soluble dans les dissolvants que la modification *a*. A 19°, 100 parties de chloroforme en dissolvent 1,096 parties.

Chauffée à 150° avec de l'acide azotique étendu, elle donne de l'acide dinitrophtalique, de l'acide dinitrobenzoïque et de l'acide picrique.

c ou α β. — Aiguilles jaunes, fusibles à 144°, facilement sublimables. Elle se forme par substitution de H à AzH^2 dans la dinitronaphtylamine α, au moyen des réactions diazoïques.

Trinitronaphtalines, $C^{10}H^5(AzO^2)^3$. — On en connaît trois modifications.

1° *a*. — Cristaux monocliniques, fusibles à 122°. Assez soluble dans la benzine, le chloroforme et l'alcool. Se forme par l'action de l'acide azotique sur la dinitronaphtaline *a*.

2° *b*. — Cristaux monocliniques, fusibles à 213°. Peu soluble dans l'éther, l'alcool et le chloroforme. Se forme par l'action de l'acide nitrique sur la dinitronaphtaline *b*, ou en substituant H à AzH^2 dans les trinitro naphtylamines *a* et *b*.

3° *c*. — Lamelles jaunes, brillantes, fusibles à 147°. Se forme par une courte ébullition de la dinitronaphtaline *a* avec un mélange azotosulfurique.

Tétranitrophtalines, $C^{10}H^4(AzO^2)^4$.

1° *a*. — Cristaux rhombiques, fusibles à 259°. Se forme par l'ébullition prolongée de la dinitronaphtaline *a* avec un mélange azotosulfurique.

2° *b*. — Longues aiguilles, fusibles à 200°. Elle fait explosion par la chaleur. Se forme par l'action de l'acide azotique sur la trinitronaphtaline *b*.

DÉRIVÉS SULFONÉS DE LA NAPHTALINE.

Acides monosulfonés, $C^{10}H^7(SO^3H)$. — On connaît les deux modifications α et β. Celles-ci ont une certaine importance pratique, parce qu'elles servent de point de départ pour la préparation des naphtols α et β. A ce point de vue, l'acide β a plus de valeur que l'acide α.

Les deux isomères se forment simultanément lorsqu'on chauffe un mélange à parties égales de naphtaline et d'acide sulfurique monohydraté. Suivant la température mise en jeu, l'acide α ou l'acide β domine dans le produit de la réaction.

Ainsi, à 100°, on forme environ 80 pour 100 d'acide α et 20 pour 100 d'acide β. L'inverse a lieu entre 180 et 200°. Dans ces dernières conditions de température, l'acide α se convertit en acide β, en présence de l'acide sulfurique, ce qui explique les différences de rendement.

Il est toujours facile de séparer les deux isomères, en utilisant l'inégale solubilité de leurs sels, surtout des sels de chaux ou de plomb. Les sels β sont notablement *moins solubles que* les sels α.

A 11°, 1 partie de sel calcaire α se dissout dans 16,5 parties d'eau et dans 19,5 parties d'alcool à 85 pour 100.

1 partie de sel calcaire β se dissout dans 76 parties d'alcool à 85 pour 100.

Dans les mêmes conditions, on a pour les sels barytiques et plombiques :

1	partie	sel barytique α	dans	87	parties d'eau	et	350	parties d'alcool.
1	—	sel plombique α	dans	27	—	et	11	—
1	—	sel barytique β	dans	29	—	et	1950	—
1	—	sel plombique β	dans	115	—	et	305	—

Acide monosulfoné α. — Masse cristalline acide, fusible à 90°, déliquescente.

Pour le préparer, on chauffe pendant huit à dix heures, à 80°, 3 parties d'acide sulfurique monohydraté et 4 parties de naphtaline. Le liquide refroidi est versé dans 10 à 12 fois son poids d'eau. La naphtaline non modifiée, environ 50 pour 100, est séparée après solidification.

La solution est neutralisée soit par la craie (opération en grand), soit par le carbonate de plomb (opération de laboratoire). On filtre et on concentre. Le sel β cristallise d'abord ; puis, après nouvelle concentration, il se sépare du sel α. Les dernières eaux mères contiennent les sels des acides disulfonés qui ont pu se former en même temps. On achève la séparation en traitant le dépôt α par l'alcool bouillant ; le sel de chaux β ou le sel de plomb β restent comme résidu.

Les sels α cristallisent en lamelles.

L'acide est mis en liberté, en décomposant le sel de chaux par l'acide sulfurique ou par l'acide oxalique, ou en décomposant le sel de plomb par l'hydrogène sulfuré.

Chauffé à 180° avec de l'acide chlorhydrique ou avec de l'acide sulfurique étendu, il se dédouble en naphtaline et en acide sulfurique.

Par fusion du sel de sodium ou de potassium de l'acide α-monosulfoné avec du cyanure de potassium, on obtient le cyanure de naphtyle $C^{10}H^{7}.CAz$.

Le permanganate de potasse, en solution acide, le change en acide phtalique.

Le chlorure correspondant à l'acide α fond à 66° ; l'amide fond à 182°.

Acide monosulfoné β. — Lamelles cristallines, non déliquescentes.

Pour le préparer, on chauffe pendant quelques heures à 200°, en remuant, parties égales de naphtaline et d'acide sulfurique concentré.

La masse est versée dans 10 à 15 fois son poids d'eau ; on filtre pour séparer la naphtaline non modifiée, puis on porte le liquide à l'ébullition et on précipite l'acide sulfurique libre en ajoutant du lait de chaux, tant qu'il se sépare du sulfate de chaux. Le liquide filtré est neutralisé par le

carbonate de soude et concentré. Le sel de soude β se sépare en lames ou en écailles, que l'on purge des eaux mères adhérentes par un bon turbinage. Sous cette forme, il peut directement servir à la préparation du naphtol β par fusion avec de la soude.

L'acide β ne se scinde pas en naphtaline et acide sulfurique lorsqu'on le chauffe à 200° avec de l'acide sulfurique étendu.

Le permanganate de potasse en solution alcaline le transforme en acide phtalique.

Chauffé avec du cyanure de potassium, le sel de soude β donne du cyanure de naphtyle β, fusible à 66°,5.

Le chlorure correspondant fond à 76°. L'amide cristallise en lamelles fusibles à 212°.

Dérivés disulfonés de la naphtaline, $C^{10}H^6(SO^3H)^2$. — On en connaît quatre modifications. Trois de celles-ci se forment par l'action directe de l'acide sulfurique concentré sur la naphtaline. La quatrième modification a été obtenue par l'action de la chlorhydrine sulfurique $SO^2 \begin{cases} Cl \\ OH \end{cases}$ sur la naphtaline.

Si l'on chauffe à 160° 1 partie de carbure avec 5 parties d'acide sulfurique concentré, on obtient un mélange contenant à peu près parties égales de naphtalines disulfonées *a* et *b* et une proportion moindre du dérivé disulfoné *c*. Au contraire, en maintenant la température à 180° pendant 24 heures, on n'obtient que le dérivé *b*.

La séparation s'effectue en transformant les acides en sels de chaux et en procédant par cristallisations fractionnées. Le sel *b* est le moins soluble et se dépose en premier; le sel *a* a une solubilité moyenne et suit le sel *b*. Enfin le sel *c*, beaucoup plus soluble, reste dans les eaux mères.

Pour arriver à une séparation plus complète, on convertit les sels calcaires isolés grossièrement par la méthode précédente en sels de potassium. Ceux-ci sont transformés en chlorures d'acides, au moyen du perchlorure de phosphore.

Le chlorure *a* est beaucoup plus soluble dans la benzine que le chlorure *b* : à 14°, 1 partie de chlorure *a* exige 7,5 parties de benzine, tandis que 1 partie de chlorure *b* en exige 220,6 parties.

Les chlorures ainsi séparés sont retransformés en acides par l'action de l'eau, à 150°, en tubes scellés. Il convient de ne pas dépasser cette température, car vers 200° les acides disulfonés se dédoubleraient en acide sulfurique et en naphtaline.

Acide disulfoné a. — Il cristallise en aiguilles.

Le chlorure cristallise en prismes et fond à 162°.

L'amide cristallise en aiguilles et fond à 243°.

Par fusion avec la potasse il donne une naphtaline dihydroxylée, fusible à 186°.

Distillé sur du cyanure de potassium, il fournit un dicyanure, fusible à 268°.

Le sel potassique	$C^{10}H^6(SO^3K)^2 + 2H^2O$	est soluble dans 1,4 partie d'eau ;
Le sel sodique	$C^{10}H^6(SO^3Na)^2 + 6H^2O$	est soluble dans 2,2 parties d'eau ;
Le sel calcique	$C^{10}H^6[(SO^3)^2Ca_{\prime\prime}] + 6H^2O$	est soluble dans 6,2 parties d'eau ;
Le sel plombique	$C^{10}H^6[(SO^3)^2Pb_{\prime\prime}] + 2H^2O$	est très soluble dans l'eau ;
Le sel barytique	$C^{10}H^6[(SO^3)^2Ba_{\prime\prime}] + 2H^2O$	est soluble dans 82,2 parties d'eau.

Acide disulfoné b. — Il cristallise en lamelles.

Le chlorure fond à 226° et cristallise en aiguilles.

L'amide ne fond pas à 305°.

Par fusion avec la potasse il donne un naphtol monosulfoné.

Distillé avec du cyanure de potassium, il donne un dicyanure fusible à 297°.

Le sel potassique est anhydre et se dissout dans 19,2 parties d'eau ;
Le sel sodique cristallise avec une molécule d'eau et se dissout dans 8,4 parties d'eau ;
Le sel calcique est anhydre et se dissout dans 16,2 parties d'eau ;
Les sels plombique et barytique cristallisent avec une molécule d'eau.

Acide disulfoné c. — Le chlorure cristallise en prismes fusibles à 125°.

Fondu avec la potasse, il donne une naphtaline dihydroxylée fusible à 158°.

Son sel calcique est très soluble.

Acide tétrasulfoné, $C^{10}H^4(SO^3H)^4$. — Il prend naissance par l'action d'un mélange d'acide sulfurique concentré et d'anhydride phosphorique sur la naphtaline, à 260°.

DÉRIVÉS CHLORO, BROMO, NITROSULFONÉS DE LA NAPHTALINE.

On connaît un certain nombre de dérivés chlorés, bromés, nitrés des acides sulfonés de la naphtaline. Nous nous contenterons de les nommer :

$C^{10}H^6Cl.SO^3H$, $C^{10}H^5Cl^2.SO^3H$ (α), $C^{10}H^5Cl^2.SO^3H$ (β), $C^{10}H^4Cl^3.SO^3H$, $C^{10}H^3Cl^4.SO^3H$, $C^{10}H^6Br.SO^3H$ (3 modifications), $C^{10}H^5Br^2.SO^3H$ (β), $C^{10}H^6(AzO^2).SO^3H$ (α et β).

Le mode de formation des composés $C^{10}H^5Cl^2.SO^3H$ offre quelque intérêt. On prépare d'abord le chlorure $C^{10}H^7.SO^2Cl$, puis on fixe par addition Cl^4, enfin on enlève $2ClH$ par la potasse alcoolique, en même

temps que l'on convertit le chlorure en acide :

$$C^{10}H^7 . SO^3H + PhCl^5 = C^{10}H^7 . SO^2Cl + ClH + PhCl^3O,$$
$$C^{10}H^7 . SO^2Cl + Cl^4 = [C^{10}H^7 . SO^2Cl] . Cl^4,$$
$$[C^{10}H^7 . SO^2Cl] . Cl^4 + 4(KOH) = 3KCl + 3H^2O + C^{10}H^5Cl^2 . SO^2 . OK.$$

DÉRIVÉS HYDROXYLÉS DE LA NAPHTALINE.

On a préparé les dérivés mono, di et trihydroxylés de la naphthaline.

Les dérivés monohydroxylés, naphtols α et β, surtout le naphtol β, offrent une grande importance pratique.

Leur constitution les rapproche du phénol ; cependant, par certains caractères, ils rappellent plus les alcools de la série grasse que ne le fait le phénol. C'est ainsi que le groupe OH se laisse plus aisément remplacer par d'autres groupes monovalents. Ceci est surtout vrai avec le naphtol β. Il suffit de le chauffer avec de l'ammoniaque ou du chlorhydrate d'ammoniaque, ou encore du chlorhydrate d'aniline, pour y remplacer OH par AzH^2 ou par $AzH(C^6H^5)$. On a

$$C^{10}H^7 . OH + AzH^3 = H^2O + C^{10}H^7 . AzH^2.$$

Avec l'acide sulfurique concentré on a

$$C^{10}H^7 . OH + SO^4H^2 = H^2O + C^{10}H^7 . O . SO^3H.$$

L'acide acétique cristallisable donne à 200° les éthers acétiques des naphtols.

On prépare industriellement l'un ou l'autre des deux naphtols (α et β) par fusion avec la soude des dérivés monosulfonés α ou β. Une partie de sel de sodium $C^{10}H^7 . SO^3Na$ (α ou β) et 2 parties de soude caustique additionnée d'un peu d'eau sont chauffées dans des chaudières en tôle munies d'agitateurs mécaniques. Au moyen d'un bain d'air, on élève progressivement la température à 300°. Lorsque la réaction est terminée, ce dont on juge par des prises d'essai, on dissout la masse refroidie dans l'eau et on neutralise par l'acide chlorhydrique. Le naphtol qui se sépare est filtré, lavé, exprimé, séché et distillé.

Naphtol α. — Aiguilles monocliniques, brillantes, fusibles à 94° ; il bout entre 278 et 280°.

Il est à peine soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, la benzine.

Le naphtol α prend aussi naissance par l'action de l'acide nitreux sur la naphtylamine α :

$$C^{10}H^7 . AzH^2 + AzO^2H = Az^2 + H^2O + C^{10}H^7 . OH.$$

Le perchlorure de fer produit dans une solution aqueuse de naphtol α un trouble laiteux; le liquide prend successivement une couleur rouge, puis violette; en même temps, il se dépose des flocons violets d'une naphtaline dihydroxylée fusible à 300°.

Un copeau de bois de sapin plongé dans une solution aqueuse de naphtol α, puis dans l'acide chlorhydrique, et enfin exposé à la lumière, se colore en vert passant au rouge-brun.

Le chlorure de chaux colore les solutions aqueuses de naphtol α en violet foncé; il se sépare en même temps des flocons violets, qui brunissent par l'action de la chaleur et se décolorent par l'ammoniaque.

Un mélange d'acide chlorhydrique et de chlorate de potasse convertit le naphtol α en naphtoquinone dichlorée $C^{10}H^4Cl^2O^2$.

L'acide sulfurique concentré le change en dérivé sulfoné, que l'acide azotique transforme en dinitronaphtol α.

Sous l'influence combinée du sodium et de l'acide carbonique, on obtient un oxyacide fusible à 186°, répondant à la formule

$$C^{10}H^6 \left\langle \begin{matrix} OH \\ CO^2H \end{matrix} \right. .$$

L'acide azoteux convertit le naphtol α en deux dérivés nitrosés $\alpha\alpha$ et $\beta\alpha$.

A une solution alcaline de naphtol α, froide et étendue, on ajoute une solution de nitrite de soude, puis de l'acide sulfurique étendu. Après 24 heures, on sépare le dépôt jaune-brun des deux nitrosonaphtols. On lave et on fait cristalliser dans l'eau chaude. Le dérivé $\beta\alpha$ se sépare du dérivé $\alpha\alpha$ au moyen de la benzine, dans laquelle le premier est plus soluble.

Le dérivé $\alpha\alpha$ cristallise en aiguilles fusibles entre 175 et 185°, avec décomposition. Il est assez soluble dans l'alcool, l'esprit de bois et l'éther, très peu soluble dans la benzine et le chloroforme chauds.

Le dérivé $\beta\alpha$ cristallise par refroidissement de sa solution aqueuse chaude en fines aiguilles jaunes, fusibles entre 145 et 150°, avec décomposition. Il est presque insoluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau bouillante, l'alcool, l'esprit de bois, l'acide acétique, moins soluble dans la benzine, le chloroforme et l'éther.

Dérivés nitrés du naphtol α. — On obtient deux mononitronaphtols α en convertissant la naphtylamine α en dérivé acétylé par ébullition prolongée avec l'acide acétique cristallisable. L'acétonaphtalide ainsi formée est traitée par l'acide azotique; le produit nitré est ensuite bouilli avec une solution de soude caustique. On a

$$C^{10}H^6 \left\langle \begin{matrix} AzO^2 \\ AzH(C^2H^3O) \end{matrix} \right. + 2H^2O = C^{10}H^6 \left\langle \begin{matrix} AzO^2 \\ OH \end{matrix} \right. + AzH^3 + C^2H^4O^2.$$

Les deux isomères résultant de cette réaction sont séparés en utilisant leur différence de solubilité dans l'alcool froid, qui dissout facilement le composé $\alpha\alpha$ et laisse le composé $\beta\alpha$.

Les mêmes produits se forment par oxydation des nitrosonaphtols $\alpha\alpha$ et $\beta\alpha$.

L'action de l'acide nitrique donne avec eux un seul et même naphtol α dinitré et les change finalement en acide phtalique.

Ces résultats établissent que les groupes substitués OH, AzO, $(AzO^2)^2$ se trouvent fixés dans ces divers produits à la même moitié de la molécule $C^4H^4 . C^2 . C^4H^4$.

Ceux-ci ont donc pour formules :

$$C^4H^4 . C^2 . C^4H^2 \begin{cases} AzO \\ OH \end{cases} ; \quad C^4H^4 . C^2 . C^4H^2 \begin{cases} AzO^2 \\ OH \end{cases} ;$$

$$C^4H^4 . C^2 . C^4H^2 \begin{cases} (AzO^2)^2 \\ OH \end{cases} .$$

Les deux nitronaphtols $\alpha\alpha$ et $\beta\alpha$ se changent en amidonaphtols $\alpha\alpha$ et $\beta\alpha$ par réduction au moyen de l'étain et de l'acide chlorhydrique.

Le nitronaphtol $\alpha\alpha$ se forme encore lorsqu'on dirige un courant d'air à travers un mélange de nitronaphtaline α, de chaux éteinte et de potasse caustique, mélange porté à une température de 140°.

La masse finit par prendre une teinte orangé foncé. On épuise par l'eau et on neutralise par l'acide chlorhydrique le liquide concentré.

Nitronaphtol $\alpha\alpha$. — Cristallise en aiguilles jaunes, fusibles à 164°; très soluble dans l'alcool et dans l'acide acétique, ainsi que dans l'eau chaude. Il donne avec les alcalis des sels solubles, jaune d'or, susceptibles de teindre la laine et la soie.

Le sel de soude a été livré au commerce sous les noms de *chryséine* ou de *jaune français*.

Nitronaphtol $\beta\alpha$. — Minces lamelles jaune-verdâtre, fusibles à 128°, peu solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Dinitronaphtol α : *jaune de naphtaline* ou *jaune de Martius*. — Ce corps se présente sous la forme de fines aiguilles jaunes, fusibles à 138°. Il est peu soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther et la benzine.

Nous avons vu plus haut qu'il prend naissance : par la nitration des deux nitronaphtols ($\alpha\alpha$ et $\beta\alpha$), par oxydation et nitration subséquente des deux nitrosonaphtols ($\alpha\alpha$ et $\beta\alpha$). Le naphtol α fournit directement le dérivé dinitré lorsqu'on le traite par l'acide azotique. Il vaut encore mieux faire réagir cet acide sur le dérivé sulfoné du naphtol α. A cet effet, on dissout le naphtol α dans son poids d'acide sulfurique concentré. La liqueur est chauffée avec de l'acide azotique étendu, le dérivé dinitré cristallise par refroidissement.

Martius convertit la naphtylamine, en solution chlorhydrique étendue, au moyen du nitrite de soude, en amidoazonaphtaline,

$$C^{10}H^7 . Az : Az . C^{10}H^6 . AzH^2,$$

et traite la liqueur par l'acide azotique à l'ébullition. Il se dégage beaucoup de gaz et le dinitronaphtol formé se sépare sous forme d'aiguilles jaunes :

$$2\,[C^{10}H^7 . AzH^2] + AzO^3H = C^{10}H^7 . Az : Az . C^{10}H^6 . AzH^2 + 2\,H^2O,$$

$$C^{10}H^7 . Az : Az . C^{10}H^6 . AzH^2 + 4\,(AzO^3H)$$
$$= 2\,[C^{10}H^5(AzO^2)^2 . OH] + 2\,H^2O + AzH^3 + Az^2.$$

Le dinitronaphtol α est un acide assez énergique; il décompose les carbonates. Les sels alcalins et alcalino-terreux sont colorés en jaune-orangé ou en rouge-minium; ils sont solubles dans l'eau. Le sel sodique cristallise en aiguilles avec 1 molécule d'eau; le sel de chaux cristallise avec 6 molécules d'eau. Tous deux sont livrés au commerce en poudres cristallines, sous les noms de *jaune de naphtaline*, de *jaune safran* ou *jaune Martius*. Leur pouvoir tinctorial est très marqué.

Si à une solution aqueuse bouillante de dinitronaphtol additionnée d'un peu d'ammoniaque caustique on ajoute goutte à goutte une solution aqueuse concentrée de cyanure de potassium, il se forme un sel soluble de potassium dont les solutions sont rouge-pourpre (naphtylpurpurate de potassium) et une matière colorante bleu-violacé, insoluble dans tous les dissolvants, excepté l'acide sulfurique concentré et l'acide acétique cristallisable (indophane) :

$C^{11}H^6KAz^2O^4$, naphtylpurpurate de potassium;

$C^{22}H^{10}Az^4O^4$, indophane.

Avec une solution alcoolique de cyanure de potassium on n'obtient que l'acide naphtylpurpurique. On a

$$C^{10}H^5(AzO^2)^2 . OH + 2\,(CAzK) + 2\,H^2O$$
$$= CO^2 + AzH^3 + KOH + C^{11}H^6KAz^2O^4.$$

Par nitration directe le dinitronaphtol α se change en *trinitronaphtol* cristallisable en lamelles jaunes, fusibles à 177°, donnant par réduction un naphtol triamidé.

Par ébullition de la naphtaline tétranitrée monobromée avec une lessive de soude caustique, on forme un *naphtol α tétranitré* dont le sel de soude constitue une matière colorante jaune, connue sous le nom d'*héliochrysine*.

Dérivés sulfonés du naphtol α. — 1° *Dérivé monosulfoné*. — Se

forme par l'action de l'acide sulfurique concentré sur le naphtol, à 100°.

Dérivé trisulfoné. — Se forme par l'action de l'acide sulfurique fumant sur le naphtol α.

Dinitronaphtol α monosulfoné. — Ce corps cristallise facilement en longues aiguilles jaunes, par refroidissement de sa solution chlorhydrique. L'acide et ses sels teignent la soie et la laine à la manière du jaune Martius, mais les couleurs se fixent mieux et résistent au vaporisage.

On le prépare industriellement en transformant d'abord le naphtol α en dérivé trisulfoné, en le traitant par deux fois son poids d'acide sulfurique fumant à 25 pour 100 d'anhydride et à une température de 50°. Lorsqu'il ne reste plus de naphtol libre, précipitable par l'eau, on ajoute un peu moins de 2 parties d'acide sulfurique fumant à 70 pour 100 d'anhydride. On continue à chauffer jusqu'à ce qu'une prise d'épreuve traitée par l'acide azotique, puis par l'eau, ne donne plus de précipité de dinitronaphtol. A ce moment on étend avec 100 litres d'eau pour chaque 10 kilogrammes de naphtol employé, et on ajoute peu à peu 2,5 parties d'acide nitrique d'une densité de 1°,38. L'acide dinitrosulfonaphtolique ne tarde pas à se séparer en cristaux.

Naphtol β. — Il est peu soluble dans l'eau chaude, soluble dans l'alcool, l'éther, la benzine. Il cristallise en lamelles brillantes, fusibles à 123°; il bout à 286°.

Un copeau de bois de sapin trempé dans sa solution aqueuse, puis dans l'acide chlorhydrique, se colore à la lumière comme avec le naphtol α.

Le perchlorure de fer ne communique aux solutions aqueuses de naphtol β qu'une coloration verdâtre et donne lieu à une précipitation de flocons blancs.

Avec le chlorure de chaux on n'obtient qu'une coloration jaunâtre, avec dépôt de flocons jaunes, par addition d'ammoniaque.

Le naphtol β chauffé en vase clos avec de l'ammoniaque, du sel ammoniac, de l'acétamide ou encore de l'acétate d'ammoniaque se convertit en naphtylamine β. Cette réaction permet d'arriver à la seconde modification du dérivé amidé.

L'acide nitreux le convertit en un seul dérivé nitrosé,

$$C^4H^4 . C^2 . C^4H^2 \underset{(\alpha)}{(AzO)} \underset{(\beta)}{OH}),$$

qui par oxydation se change en nitronaphtol β et par réduction en amidonaphtol β.

L'action de l'acide sulfurique monohydraté sur le naphtol β peut donner naissance :

1° A un éther sulfurique du naphtol, $C^{10}H^{7}.O.SO^{3}H$, lorsqu'on opère à basse température;

2° A chaud, vers 60°, à deux isomères monosulfonés $\alpha\beta$ et $\beta\beta$, que l'on sépare à l'état de sels sodiques au moyen de l'alcool à 90 pour 100. Le sel $\alpha\beta$ se dissout seul. Ces acides sulfonés entrent dans la composition de certaines couleurs azoïques. Pour les préparer, on chauffe pendant 10 à 15 minutes, entre 50 et 60°, un mélange de 1 partie de naphtol β en poudre fine et de 2 parties d'acide sulfurique à 66°. Le mélange est ensuite versé dans beaucoup d'eau.

Dérivés disulfonés du naphtol β. — Si l'on fait réagir 2,5 à 3 parties d'acide sulfurique fumant sur 1 partie de naphtol β, entre 100 et 110°, jusqu'à transformation totale du naphtol, il se forme deux dérivés disulfonés, $A\beta$ et $B\beta$, ainsi que le dérivé monosulfoné $\beta\beta$. Le mélange est versé dans une quantité convenable d'eau; le liquide est porté à l'ébullition et neutralisé par le carbonate de baryte. On filtre bouillant. Par refroidissement le sel monosulfoné $\beta\beta$ se dépose en lamelles brillantes. L'eau mère qui contient les deux acides disulfonés est décolorée par le noir animal et concentrée jusqu'à ce qu'elle se prenne par refroidissement en une gelée qui peu à peu se change en une masse cristalline. Celle-ci est reprise par l'eau froide, le sel $B\beta$ se dissout, tandis que le sel $A\beta$ reste en majeure partie non dissous.

Les sels barytiques étant isolés, il est facile d'en extraire les acides libres, en traitant leur solution par une proportion convenable d'acide sulfurique. Ils cristallisent en aiguilles incolores, déliquescentes.

Dans la préparation industrielle, on chauffe pendant 10 à 12 heures, entre 100 et 110°, 1 partie de naphtol β avec 3 parties d'acide sulfurique monohydraté. La masse versée dans l'eau est neutralisée par la chaux éteinte. Après séparation du sulfate de chaux, on précipite la chaux dissoute par le carbonate de soude; on évapore à sec et l'on fait digérer les sels sodiques avec de l'alcool à 85 pour 100. Le sel $A\beta$, appelé dans l'industrie sel R, reste insoluble, tandis que le sel $B\beta$ ou sel J entre en solution. Ces deux sels sont utilisés en grand dans la préparation de certaines couleurs azoïques. Les nuances données par le sel R sont plus rouges que celles données par son isomère J; les dernières inclinent plutôt vers le jaune.

Matières colorantes dérivées des naphtols. — Les matières colorantes dérivées des naphtols appartiennent pour la plupart à la classe des composés azohydroxylés de la forme

$$R.Az:Az.R^{1}.OH.$$

Elles se forment aisément, à froid et en quantités théoriques, lorsqu'on mélange un sel diazoïque quelconque en solution aqueuse éten-

due avec une solution alcaline et maintenue alcaline d'un naphtol plus ou moins modifié. Bien que la constitution générale de ces corps soit la même à cause de la présence constante et commune du groupe $Az : Az . C^{10}R^{7} . OH$, ils diffèrent dans leur composition d'une foule de manières : suivant que l'on emploie le naphtol α ou le naphtol β ou l'un quelconque de leurs dérivés de substitution; suivant aussi la nature du composé diazoïque mis en relation avec le naphtol.

Comme il existe à peu près autant de sels diazoïques que d'amines primaires, ou de composés aromatiques contenant le groupe AzH^{2}, on voit que la réaction générale

$$R . Az^{2} . Cl + C^{10}H^{7} . ONa = ClNa + R . Az^{2} . C^{10}H^{6} . OH$$

peut être variée de mille façons.

Il est possible que la formation du composé azoïque hydroxylé soit précédée de celle d'un composé diazoïque de la forme $R . Az^{2} . O . C^{10}H^{7}$. Dans tous les cas, la transformation de ce composé en son isomère azoïque est trop rapide pour qu'il soit possible de le saisir au passage.

La nature des résidus soudés par l'intermédiaire du groupe bivalent Az^{2} influe sur la nuance du produit et sur ses caractères de solubilité.

Les couleurs de cet ordre varient du jaune-orangé au rouge plus ou moins vif.

Pour les préparer, on commence par former un sel diazoïque en ajoutant la quantité théorique d'une solution de nitrite de soude à une solution aqueuse, étendue et froide du sel de l'amine primaire mise en expérience. On fait en même temps intervenir une dose d'acide suffisante pour neutraliser la soude du nitrite :

$$R . AzH^{2} + 2ClH + AzO^{2}Na = ClNa + 2H^{2}O + R . Az^{2} . Cl.$$

D'autre part, on prépare une solution alcaline du naphtol ou de son dérivé et l'on verse la dissolution du sel diazoïque dans celle du naphtol alcalin :

$$R . Az^{2} . Cl + C^{10}H^{7} . ONa = ClNa + R . Az^{2} . C^{10}H^{6} . OH.$$

Les proportions à employer sont celles qui résultent des équations précédentes.

La couleur se développe aussitôt et, suivant les cas, se précipite spontanément ou doit être séparée par addition au liquide d'un acide ou de sel marin. Si pour dissoudre le naphtol on a fait intervenir un excès d'alcali, le composé coloré, qui jouit ordinairement de caractères acides, restera dissous à la faveur de cet alcali et ne se séparera qu'après neutralisation. Ou bien on provoque la précipitation du sel coloré en diminuant sa solubilité dans l'*eau au moyen* du chlorure de sodium.

Le précipité est filtré au filtre-presse, desséché, pulvérisé et livré au commerce sous forme de poudre.

Parmi les nombreux produits obtenus ou dont on peut prévoir la formation, nous signalerons les suivants, qui offrent un intérêt industriel. Nous les désignerons en nommant les deux constituants : sel diazoïque et naphtol :

1° *Orange* n° I ou *tropéoline* 000 n° 1. — Acide sulfanilique. — Naphtol α :

$$\mathrm{C^6H^4}\left\langle\begin{matrix}(4)\,\mathrm{SO^3}\\(1)\,\mathrm{Az^2}\end{matrix}\right\rangle + \mathrm{C^{10}H^7.ONa} + \mathrm{NaOH}$$
$$= \mathrm{C^6H^4}\left\langle\begin{matrix}(4)\,\mathrm{SO^3Na}\\(1)\,\mathrm{Az^2}\end{matrix}\right. \mathrm{.\,C^{10}H^6.ONa} + \mathrm{H^2O}.$$

2° *Orange* n° II ou *Tropéoline* 000 n° 2. — Acide sulfanilique — Naphtol β.

3° *Ponceau* 3 G. — Anisidine sulfonée $\mathrm{C^6H^3}\left\langle\begin{matrix}\mathrm{SO^3H}\\\mathrm{OCH^3}\\\mathrm{AzH^2}\end{matrix}\right.$. — Naphtol β.

4° *Écarlate* 3 B ou *Ponceau* 3 R. — Dérivé disulfoné de l'azoamidobenzol, $\mathrm{C^6H^4}\left\langle\begin{matrix}\mathrm{SO^3H}\\\mathrm{Az^2}\end{matrix}\right.\mathrm{.\,C^6H^3}\left\langle\begin{matrix}\mathrm{SO^3H}\\\mathrm{AzH^2}\end{matrix}\right.$. — Naphtol β.

5° *Ponceau* RR ou *Ponceau* S *extra*. — Amidoazobenzol. — Dérivé disulfoné du naphtol β ou sel R.

6° *Ponceau* SS *extra* ou *Écarlate de crocéine*. — Dérivé disulfoné de l'amidoazobenzol. — Dérivé disulfoné du naphtol β (Sel R).

7° *Roccelline, orseilline* n° 3, *Rauracienne, Rouge vrai*. — Naphtylamine α monosulfonée peu soluble. — Naphtol β.

8° *Rouge d'anisol*. — Anisidine $\mathrm{C^6H^4}\left\langle\begin{matrix}\mathrm{OCH^3}\\\mathrm{AzH^2}\end{matrix}\right.$. — Dérivé monosulfoné du naphtol β.

9° *Écarlate de crocéine*. — Dérivé paramonosulfoné de l'azoamidobenzol. — Dérivé monosulfoné α du naphtol β.

10° *Jaune orangé*. — Aniline (dérivé azoïque). — Dérivé disulfoné du naphtol β (Sel J).

11° *Ponceau* R. — Xylidine (dérivé azoïque). — Dérivé disulfoné du naphtol β (Sel R), ou dérivé disulfoné du naphtol β (Sel J).

12° *Ponceau* RR. — Cumidine (dérivé azoïque). — Dérivé disulfoné du naphtol β (Sel R).

13° *Ponceau* GG. — Cumidine (dérivé azoïque). — Dérivé disulfoné du naphtol β (Sel J).

14° *Bordeaux* R. — Naphtylamine α (dérivé azoïque). — Dérivé disulfoné du naphtol β (Sel R).

15° *Bordeaux* G. — Naphtylamine α (dérivé azoïque). — Dérivé disulfoné du naphtol β (Sel J).

DÉRIVÉS DIHYDROXYLÉS DE LA NAPHTALINE. — NAPHTOQUINONES.

La constitution attribuée à la naphtaline permet de prévoir l'existence de 10 isomères de la forme $C^{10}H^6(OH)^2$.

Les numéros 1 et 2 prennent naissance lorsqu'on fond avec la potasse les dérivés disulfonés *a* et *b* de la naphtaline.

Les numéros 5 et 6 ont été obtenus en hydrogénant les naphtoquinones α et β, ($C^{10}H^6O^2$) ; on peut les considérer comme des hydronaphtoquinones α et β.

Enfin, on connaît encore deux autres isomères, n° 3 et 4, préparés en prenant comme point de départ les dérivés monosulfonés de la naphtylamine. Ceux-ci sont transformés en dérivés sulfonés hydroxylés au moyen des réactions diazoïques, puis en dérivés dihydroxylés en fondant les produits obtenus avec de la potasse.

N° 1. — Longues aiguilles, fusibles à 186°.

N° 2. — Lames minces, noircissant au-dessous de 200° sans fondre.

N° 3. — Prismes solubles dans l'eau bouillante; ne fond pas à 220°.

N° 4. — Fond au-dessous de 100°.

N° 5. — Longues aiguilles, fusibles à 176°.

N° 6. — Lamelles brillantes, solubles en jaune dans les alcalis; les solutions deviennent vert foncé à l'air.

Naphtoquinones, $C^{10}H^6O^2$. — On en connaît deux modifications, α et β. La première (α) prend naissance lorsqu'on oxyde la naphtaline par l'acide chromique, en solution acétique. On peut aussi oxyder par le mélange chromique (bichromate et acide sulfurique étendu) l'amidonaphtol (αα) : une réaction parallèle opérée sur l'amidonaphtol (αβ) conduit à la naphtoquinone β. On réduit par l'étain et l'acide chlorhydrique l'orangé n° I ou tropéoline 000 n° 1 :

$$C^6H^4 \begin{cases} SO^3H \\ Az^2.(\alpha) \end{cases} . C^{10}H^6 . OH(\alpha) + H^4$$
$$= C^6H^4 \begin{cases} SO^3H \\ AzH^2 \end{cases} + C^{10}H^6 \begin{cases} OH(\alpha) \\ AzH^2(\alpha) \end{cases}.$$

On précipite l'étain par une lame de zinc et on oxyde la liqueur avec le mélange chromique.

Naphtoquinone α. — Outre les deux modes de préparation indiqués plus haut, nous pouvons encore signaler comme conditions de formation : l'oxydation de la naphtylène-diamine α, $C^{10}H^6(AzH^2)^2$; l'oxydation de l'α-naphtol ; l'oxydation de l'α-naphtylamine.

Elle cristallise en lamelles ou en aiguilles jaunes, fusibles à 125°. Les vapeurs d'eau l'entraînent aisément. Elle est soluble dans l'alcool, l'éther, l'acide acétique cristallisable; moins soluble dans l'eau. Oxydée par l'acide azotique, elle donne de l'acide phtalique.

La constitution deux fois α de la naphtoquinone α se déduit de sa formation, par voie d'oxydation, aux dépens : 1° de la naphtylène-diamine formée en réduisant l'α-nitro-α-naphtylamine; 2° de l'α-amido-α-naphtol formé en réduisant l'α-nitro-α-naphtol ou l'α-nitroso-α-naphtol.

La naphtylamine α acétylée donne avec l'acide nitrique deux dérivés nitroacétylés, d'où dérivent deux nitronaphtylamines α, l'une fondant à 191°, l'autre à 158°.

La première (191°), bouillie avec une lessive de potasse, donne un nitronaphtol fusible à 164°.

La seconde (158°) fournit de même un nitronaphtol fusible à 128°.

Ces deux nitronaphtols (164°-128°) se forment aussi par oxydation des deux nitrosonaphtols α, au moyen du ferricyanure de potassium en solution alcaline. Traités par l'acide azotique, ils donnent un seul et même dinitronaphtol et finalement de l'acide phtalique.

On peut conclure de tout cela que dans ces divers composés les groupes associés au noyau naphtalique, $(AzO - OH)$, $(AzO^2 - OH)$, $(AzO^2 - AzH^2)$, sont fixés du même côté de la molécule.

Dans la nitronaphtylamine α fondant à 191°, le groupe AzO^2 est en position α comme le groupe AzH^2, puisque en remplaçant AzH^2 par H au moyen des réactions diazoïques on arrive à la nitronaphtaline α. Ce corps est constitué d'après la formule $C^6H^4 \begin{cases} (1).C(AzO^2) = CH \\ (2).C(AzH^2) = CH \end{cases}$.

On a donc aussi pour le nitronaphtol, le nitrosonaphtol, la naphtylène-diamine et l'amidonaphtol correspondants :

$$C^6H^4 \begin{cases} (1).C(AzO^2) = CH \\ (2).C(OH) = CH \end{cases}; \quad C^6H^4 \begin{cases} (1).C(AzO) = CH \\ (2).C(OH) = CH \end{cases};$$

$$C^6H^4 \begin{cases} (1).C(AzH^2) = CH \\ (2).C(AzH^2) = CH \end{cases}; \quad C^6H^4 \begin{cases} (1).C(AzH^2) = CH \\ (2).C(OH) = CH \end{cases}.$$

Les deux derniers corps donnant, par oxydation, de la naphtoquinone α, la constitution deux fois α de cette dernière se trouve établie. Elle est $C^6H^4 \begin{cases} (1).CO = CH \\ (2).CO = CH \end{cases}$.

La naphtoquinone dichlorée se forme par l'action d'un mélange de chlorate de potasse et d'acide chlorhydrique sur le naphtol α ou sur le

dinitronaphtol α, ou par l'action de l'oxychlorure de chrome sur la naphtaline.

Elle se présente sous forme d'aiguilles jaunes, fusibles à 189°, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool froid, plus solubles dans l'alcool chaud.

L'acide azotique bouillant la convertit en acide phtalique.

Par ébullition avec les alcalis caustiques on la convertit en acide chloroxynaphtalique ou chloroxynaphtoquinone α :

$$C^6H^4 \begin{cases} (1).\,CO = CCl \\ (2).\,CO = CCl \end{cases} + KOH = ClK + C^6H^4 \begin{cases} (1).\,CO = C(OH) \\ (2).\,CO = CCl \end{cases}.$$

Ce dernier cristallise en aiguilles jaunes, solubles dans l'eau bouillante, l'alcool, l'éther et la benzine. Il teint sans mordant la laine en rouge intense. Ses sels alcalins sont colorés en beau rouge.

On connait encore les dérivés suivants de la naphtoquinone α :

$$C^6H^4 \begin{cases} (1).\,CO = CBr \\ (2).\,CO = CBr \end{cases}; \qquad C^6H^4 \begin{cases} (1).\,CO = C(OH) \\ (2).\,CO = CBr \end{cases};$$

$$C^6H^4 \begin{cases} (1).\,CO = C(AzO^2) \\ (2).\,CO = C(OH) \end{cases}; \qquad C^6H^4 \begin{cases} (1).\,CO = C(OH) \\ (2).\,CO = CH \end{cases},$$

ou l'oxynaphtoquinone α.

L'oxynaphtoquinone α se forme lorsqu'on chauffe en tube scellé le diimidonaphtol α avec de l'eau. Ce dernier, en fixant 2 molécules d'eau et en perdant 2 molécules d'ammoniaque, donne

$$\underset{\text{Diimido-}\alpha\text{-naphtol.}}{C^6H^4 \begin{cases} (1).\,CO = C(AzH^2) \\ (2).\,C(AzH) = CH \end{cases}} + 2H^2O = 2AzH^3 + \underset{\text{Oxy-}\alpha\text{ naphtoquinone.}}{C^6H^4 \begin{cases} (1).\,CO = C(OH)^1 \\ (2).\,CO = CH \end{cases}}$$

Le composé $C^6H^4 \begin{cases} (1).\,CO = C(AzO^2) \\ (2).\,CO = C(OH) \end{cases}$ se forme par nitration ménagée de l'oxy-α-naphtoquinone; réduit par l'étain et l'acide chlorhydrique, il donne $C^6H^4 \begin{cases} (1).\,CO = C(AzH^2) \\ (2).\,CO = C(OH) \end{cases}$.

1. Le diimido-α-naphtol prend naissance par oxydation du diamido-α-naphtol :

$$C^6H^4 \begin{cases} (1) - C(OH) = C(AzH^2) \\ (2) - C(AzH^2) = CH \end{cases} + O = H^2O + C^6H^4 \begin{cases} (1) - CO = C(AzH^2) \\ (2) - C(AzH) = CH \end{cases}$$

Enfin ce dernier, chauffé à 180°, en tube scellé, avec de l'acide chlorhydrique étendu, donne $C^6H^4 \begin{cases} (1).\ CO = C(OH) \\ (2).\ CO = C(OH) \end{cases}$.

Naphtoquinone β. — Elle se présente sous forme de petites aiguilles rouges ou en lames minces de couleur orangé clair. Elle se ramollit vers 115° et noircit en se décomposant partiellement. Elle est inodore; la vapeur d'eau ne l'entraîne pas. Sa solubilité dans divers dissolvants est comparable à celle de son isomère α. Par oxydation elle donne de l'acide phtalique.

La naphtoquinone β se forme par oxydation de l'amidonaphtol β au moyen du mélange chromique.

Sa constitution, représentée par la formule $C^6H^4 \begin{cases} (1).\ CH = CH \\ (2).\ C\ \ = C \\ \quad\ \ O\ \ - O \end{cases}$, est établie par les réactions suivantes :

1° Les oxydants la convertissent en acide phtalique; les 2 atomes d'oxygène appartiennent donc au même groupe benzinique, comme pour le dérivé α.

2° La production de la naphtoquinone β par oxydation de l'amidonaphtol β prouve que l'un des atomes d'oxygène est en position β.

3° La naphtylamine β nitroacétylée, fusible à 123°,5, étant bouillie avec une solution alcoolique de potasse, fournit une nitronaphtylamine β, fusible à 127°. En y remplaçant par les réactions diazoïques AzH^2 par H, on revient à la nitronaphtaline α. Donc le groupe AzO^2 est en position α. Or cette même naphtylamine β nitroacétylée, étant bouillie avec une lessive de soude caustique, donne le nitronaphtol β, transformable par réduction en un amidonaphtol β que l'oxydation convertit en naphtoquinone β. Ainsi, dans ces produits successifs, nitronaphtylamine β acétylée, nitronaphtol β, amidonaphtol β et naphtoquinone β, les unités chimiques qui se remplacent tour à tour (AzO^2, AzH^2, O) sont en position α.

Naphtazarine, $C^{10}H^6O^4$. — La naphtazarine, découverte par M. Z. Roussin et obtenue par l'action du zinc granulé sur une solution de dinitronaphtaline dans l'acide sulfurique concentré et chauffé à 200°, peut être envisagée comme une naphtoquinone dihydroxylée. Il se forme en même temps une naphtoquinone trihydroxylée, insoluble dans l'acide acétique cristallisable bouillant.

La naphtazarine est peu soluble dans l'eau et dans l'éther, soluble dans l'alcool. Elle se sublime entre 215 et 240° en longues aiguilles rouge foncé, à éclat métallique. L'acide sulfurique la dissout en rouge, les alcalis en beau bleu. Elle forme avec les terres alcalines et les oxydes

terreux et métalliques des laques colorées insolubles. Les laques alumineuses sont rouge cramoisi.

On prépare la naphtazarine en chauffant à 200°, dans une grande capsule en porcelaine, 400 grammes d'acide sulfurique concentré et 40 grammes d'acide fumant; on ajoute 40 grammes de dinitronaphtaline, puis 5 à 10 grammes de zinc granulé. La température est maintenue entre 195 et 205°. Au bout de 10 à 15 minutes la réaction est terminée; on en juge par une prise d'essai : celle-ci, versée dans l'eau, doit donner une liqueur qui, portée à l'ébullition et filtrée chaude, est colorée en beau rouge et se prend par refroidissement en une gelée composée d'un feutrage de fines aiguilles.

A ce moment, on verse le contenu de la capsule dans 10 fois son poids d'eau; on porte à l'ébullition; on filtre et on purifie les cristaux déposés par refroidissement en les faisant recristalliser dans l'alcool.

AMIDONAPHTALINES.

On connaît deux naphtalines monoamidées.

Naphtylamine α, $\mathrm{C^6H^4} \begin{cases} (1) . \mathrm{C\,(Az\,H^2)} = \mathrm{CH} \\ (2) . \mathrm{CH} = \mathrm{CH} \end{cases}$. Elle se présente sous forme de fines aiguilles aplaties, fusibles à 50°, insolubles dans l'eau, assez solubles dans l'alcool et dans l'éther. Elle bout à 300°. Son odeur est désagréable et persistante.

Elle prend naissance par la réduction de la nitronaphtaline α au moyen des réactifs ordinaires servant à ces sortes de transformations.

On chauffe parties égales d'eau et de nitronaphtaline à 80° et l'on ajoute au mélange son poids de limaille de fonte et un peu d'acide chlorhydrique. Lorsque la réduction est effectuée, on fait intervenir de l'hydrate de chaux et on distille à feu nu. Le produit distillé est rectifié une seconde fois.

La naphtylamine est une base monacide, dont les sels sont pour la plupart cristallisables. Le chlorhydrate $\mathrm{C^{10}H^7\,(AzH^2)\,.\,ClH}$ est soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther et cristallise en longues aiguilles ou en lames brillantes sublimables à 200°. Le sulfate est peu soluble dans l'eau et dans l'alcool froids.

Le perchlorure de fer donne avec les solutions aqueuses de chlorhydrate de naphtylamine α un précipité bleu de *naphtaméine*.

L'acide chromique convertit la naphtylamine en naphtoquinone α et en acide phtalique. La naphtylamine, base primaire aromatique, peut donner lieu à des termes de substitution dans le groupe $\mathrm{AzH^2}$ analogues à ceux observés pour l'aniline : méthyl et diméthylnaphtylamine.

phénylnaphtylamine, dinaphtylamine, acétonaphtylamine, benzoylnaphtylamine.

Naphtylamine β, $C^6H^4 \begin{cases} (1) - CH = C(AzH^2) \\ (2) - CH = CH \end{cases}$. — Elle cristallise en lamelles blanches et brillantes, fusibles à 112°. Elle bout à 294°. Elle est peu soluble dans l'eau froide, assez soluble dans l'eau bouillante, à laquelle elle communique une fluorescence bleue.

La naphtylamine β prend naissance par l'action de l'ammoniaque à 150-160° sur le naphtol β. L'ammoniaque gazeuse peut être remplacée par sa combinaison avec le chlorure de zinc ou le chlorure de calcium.

Le naphtol β chauffé avec un excès d'acétate d'ammoniaque et de l'acide acétique cristallisable donne le dérivé acétylé de la naphtylamine β :

$$C^{10}H^7 . OH + C^2H^3O^2 . AzH^4 = 2H^2O + C^{10}H^7 . AzH(C^2H^3O).$$

Dans ces diverses réactions, il se forme en même temps de la dinaphtylamine; mais il est facile de séparer les deux bases, le chlorhydrate de dinaphtylamine étant très peu soluble, tandis que celui de naphtylamine β l'est beaucoup.

Le perchlorure de fer et l'acide chromique ne donnent pas de réactions caractéristiques. A la naphtylamine β se rattachent des dérivés diméthylé, phénylé, naphtylé, acétylé, etc.

Diamidonaphtalines. — 1° αα. $C^6H^4 \begin{cases} (1) - C(AzH^2) = CH \\ (2) - C(AzH^2) = CH \end{cases}$. Se forme en réduisant par l'étain et l'acide chlorhydrique l'α-nitronaphtylamine α-acétylée et en saponifiant le produit au moyen d'une lessive étendue et bouillante de soude.

L'acide chromique la change en α-naphtoquinone.

2° $\begin{matrix} CH = CH & - & C - C(AzH^2) = CH \\ | & & \| \\ CH = C(AzH^2) - C - CH & = & CH \end{matrix}$. Prismes fusibles à 189°,5.

Obtenu par réduction de la dinitronaphtaline α ou $\alpha_{(1)}\ \alpha^{(2)}$. L'acide chromique ne la convertit pas en naphtoquinone.

Dérivés azoïques. — Aux dérivés amidés de la naphtaline correspondent des dérivés azoïques et diazoïques formés d'après les règles connues :

$$C^{10}H^7 . Az^2 . AzH . C^{10}H^7; \qquad C^{10}H^7 . Az^2 . C^{10}H^6 . AzH^2.$$

Le composé $C^{10}H^7 . (\alpha) . Az^2 . (\alpha) . C^{10}H^6 . (\alpha) . AzH^2$ s'obtient par l'action du nitrite de soude sur une solution de chlorhydrate de naphtylamine α. Il se présente sous la forme de longues aiguilles rouges, fusibles

à 180°; insolubles dans l'eau, assez solubles dans l'alcool, l'éther, la benzine. Par réduction il se convertit en un mélange de naphtylamine α et de naphtylène-diamine αα.

Dans cette classe de composés viennent se ranger des matières colorantes jaunes, rouges ou brunes résultant de l'union simultanée des deux groupes $C^6H^5.Az^2-$ et $C^{10}H^7.Az^2-$ avec un résidu dihydroxylé ou polyhydroxylé dérivé de la résorcine, de l'orcine, etc.

Ainsi, par exemple, on forme d'abord, par les méthodes connues, le composé dioxyazoïque

$$C^6H^4 \begin{cases} AzO^2 \\ Az^2 \end{cases} C^6H^3 \begin{cases} CH^3 \\ (OH)^2 \end{cases}.$$

On fait ensuite réagir sur le corps le composé diazoïque

$$C^{10}H^5 \begin{cases} (SO^3H)^2 \\ Az^2.Cl \end{cases};$$

on obtient le corps

$$\begin{matrix} C^6H^4 \begin{cases} AzO^2 \\ Az^2 \end{cases} \\ C^{10}H^5 \begin{cases} (SO^3H)^2 \\ Az^2 \end{cases} \end{matrix} \Bigg\} C^6H \begin{cases} CH^3 \\ (OH)^2 \end{cases}.$$

qui constitue une matière colorante jaune-brun. En remplaçant la nitraniline par l'aniline, l'orcine par la résorcine et le dérivé disulfoné de la naphtylamine par l'acide sulfanilique, on aurait

$$\begin{matrix} C^6H^5.Az^2 \\ C^6H^4 \begin{cases} Az^2 \\ SO^3H \end{cases} \end{matrix} \Bigg\} C^6H^2 : (OH)^2.$$

L'amidoazonaphtaline $C^{10}H^7.Az^2.C^{10}H^6.AzH^2$, chauffée avec de l'acétate de naphtylamine, donne une matière colorante rouge ou rose, connue sous le nom de *rouge de Magdala*.

On a

$$\underset{\text{Amidoazonaphtaline.}}{C^{20}H^{15}Az^3} + \underset{\text{Naphtylamine.}}{C^{10}H^9Az} = AzH^3 + \underset{\text{Rouge de Magdala.}}{C^{30}H^{21}Az^3}.$$

Un mélange de 3 parties d'amidoazonaphtaline, de 3 parties de naphtylamine α et de 2,5 parties d'acide acétique est chauffé d'abord au bain-marie, puis à 150°. Lorsque les parois du vase se colorent en violet, on interrompt l'opération en ajoutant 1,5 à 2 parties d'acide acétique et en versant le produit sur des plaques de fonte émaillée.

La masse est ensuite épuisée par l'eau additionnée d'acide chlorhydrique. On filtre, on neutralise par du carbonate de soude et on préci-

pite la matière colorante par le sel marin. Elle se dépose sous forme de cristaux.

Ceux-ci représentent le chlorhydrate d'une base nouvelle,

$$C^{30}H^{21}Az^{3}.HCl.H^{2}O.$$

Il est soluble dans l'eau chaude et dans l'alcool.

La solution alcoolique offre une belle fluorescence rouge.

On employait autrefois le rouge de Magdala pour teindre la soie en nuances roses.

L'éosine, qui donne des résultats analogues, mais plus beaux, a détrôné le rouge de Magdala.

Naphtaméine. — Cette matière colorante résulte de l'oxydation de la naphtylamine α; elle est bleue, insoluble dans l'eau, les acides et les alcalis, très peu soluble dans l'alcool, soluble dans l'éther et dans l'acide sulfurique concentré (en bleu). Sa composition peut être représentée par la formule $C^{10}H^{9}AzO$.

Naphtylamines sulfonées. — La naphtylamine α donne avec l'acide sulfurique fumant deux isomères monosulfonés, inégalement solubles dans l'eau.

Par réduction de la nitronaphtaline disulfonée on obtient un dérivé disulfoné. Celui-ci, converti en composé diazoïque, forme avec les amines ou avec les phénols des matières colorantes rouges, brunes ou orangées.

AMIDONAPHTOLS.

On connaît deux dérivés monoamidés du naphtol α [$\alpha\alpha$ et $\beta\alpha$], un dérivé monoamidé du naphtol β, un dérivé diamidé du naphtol α.

Les deux premiers se forment par réduction des deux nitronaphtols [$\alpha\alpha$ et $\beta\alpha$] ou des deux nitrosonaphtols correspondants.

L'amidonaphtol β $C^{6}H^{4}\left\langle\begin{matrix}(1)-CH = CH\\ (4)-C(AzH^{2})=C(OH)\end{matrix}\right.$ se forme par réduction du nitrosonaphtol β, de l'orangé de β-naphtol ou du ponceau 3 *b* :

$$C^{6}H^{4}\left\langle\begin{matrix}SO^{3}H\\ Az^{2}.(\alpha).C^{10}H^{7}.(\beta).OH\end{matrix}\right. + H^{4}$$
$$= C^{6}H^{4}\left\langle\begin{matrix}SO^{3}H\\ AzH^{2}\end{matrix}\right. + C^{10}H^{7}\left\langle\begin{matrix}(\beta).OH\\ (\alpha).AzH^{2}\end{matrix}\right..$$

Oxydé par le bichromate, il donne la naphtoquinone β.

Le diamido-α-naphtol $C^{6}H^{4}\left\langle\begin{matrix}(1)-C(OH) = C(AzH^{2})\\ (2)-C(AzH^{2})=CH\end{matrix}\right.$ s'obtient par ré-

duction du dinitro-α-naphtol correspondant :

$$\mathrm{C^6H^4}\left\langle\begin{array}{l}(1)-\mathrm{C}(\mathrm{OH}) = \mathrm{C}(\mathrm{AzO^2})\\ \qquad\qquad\quad |\\ (2)-\mathrm{C}(\mathrm{AzO^2}) = \mathrm{CH}\end{array}\right. .$$

Il n'est connu que sous forme de sels. Ceux-ci se transforment par oxydation en β-amido-oxyimidonaphtaline ou diimido-α-naphtol :

$$\mathrm{C^6H^4}\left\langle\begin{array}{l}(1)-\mathrm{CO} = \mathrm{C}(\mathrm{AzH^2})\\ \qquad\quad |\qquad\quad |\\ (2)-\mathrm{C}(\mathrm{AzH}) = \mathrm{CH}\end{array}\right. .$$

L'hydration sous l'influence des alcalis bouillants ou de l'acide chlorhydrique à 120° convertit ce dernier en oxy-α-naphtoquinone et en ammoniaque :

$$\mathrm{C^6H^4}\left\langle\begin{array}{l}(1)-\mathrm{C}\ \ \mathrm{O} = \mathrm{C}(\mathrm{AzH^2})\\ \qquad\quad |\qquad\quad |\\ (2)-\mathrm{C}\,.\,\mathrm{AzH} = \mathrm{CH}\end{array}\right. + 2\,\mathrm{H^2O}$$

$$= 2\,\mathrm{AzH^3} + \mathrm{C^6H^4}\left\langle\begin{array}{l}(1)-\mathrm{CO} = \mathrm{C}(\mathrm{OH})\\ \qquad\quad |\qquad\quad |\\ (2)-\mathrm{CO} = \mathrm{CH}\end{array}\right. .$$

Par ébulllition avec l'eau seule on a

$$\mathrm{C^6H^4}\left\langle\begin{array}{l}(1)-\mathrm{C}\ \ \mathrm{O} = \mathrm{C}(\mathrm{AzH^2})\\ \qquad\quad |\qquad\quad |\\ (2)-\mathrm{C}\,.\,\mathrm{AzH} = \mathrm{CH}\end{array}\right. + \mathrm{H^2O}$$

$$= \mathrm{AzH^3} + \mathrm{C^6H^4}\left\langle\begin{array}{l}(1)-\mathrm{C}\,.\,\mathrm{O} = \mathrm{C}(\mathrm{OH})\\ \qquad\quad |\qquad\quad |\\ (2)-\mathrm{C}\,.\,\mathrm{AzH} = \mathrm{CH}\end{array}\right. .$$

Bleus de naphtols α et β. — Lorsqu'on oxyde par le bichromate de potasse un mélange de naphtol α et de paramidodiméthylaniline formé par réduction de la nitrosodiméthylaniline, on obtient une matière colorante bleue, connue sous le nom de *bleu de naphtol* α.

10 kilogrammes de nitrosodiméthylaniline dissous dans 1000 litres d'eau sont réduits par addition de 10 kilogrammes de poudre de zinc, à 50°. On filtre, on ajoute 12 kilogrammes de naphtol α et 12 kilogrammes de lessive de soude d'une densité égale à 1,29, enfin une solution de 10 kilogrammes de bichromate de potasse dans 200 litres d'eau. Après mélange, on verse peu à peu de l'acide acétique ordinaire, jusqu'à réaction acide. La matière colorante se précipite à mesure. Il suffit de la filtrer et de la laver.

Le bleu de naphtol α est très solide et résiste bien à l'action de la lumière et de l'atmosphère. Sa composition est représentée par la formule $\mathrm{C^{18}H^{10}Az^2O}$.

Il n'est du reste qu'un cas particulier d'un genre de matières colorantes désignées sous le nom d'*indophénols* et qui prennent naissance par oxydation d'un mélange formé par un phénol (phénol ordinaire, résorcine, naphtols α et β, etc.) et par le produit de la réduction d'une amine tertiaire nitrosée. L'oxydation réussit le mieux avec le bichromate en présence de l'acide acétique, le ferricyanure de potassium, le permanganate.

Le bleu de naptol β dissous dans l'alcool chaud et additionné d'acide chlorhydrique donne par refroidissement de longues aiguilles couleur bronze, solubles dans l'eau et dans l'alcool.

La constitution de ces deux bleus est probablement représentée par la formule

$$\text{C}^6\text{H}^4 \begin{cases} (1) - \text{Az}(\text{CH}^3)^2 \\ (4) - \text{Az} = \text{C}^{10}\text{H}^5 . \text{OH} \ (\alpha \text{ ou } \beta). \end{cases}$$

Ils se forment également lorsqu'on abandonne à lui-même un mélange de nitrosodiméthylaniline et de naphtol, en solution alcaline. En effet,

$$\text{C}^6\text{H}^4 \begin{cases} \text{Az}(\text{CH}^3)^2 \\ \text{AzO} \end{cases} + \text{C}^{10}\text{H}^7 . \text{OH} = \text{H}^2\text{O} + \text{C}^6\text{H}^4 \begin{cases} \text{Az}(\text{CH}^3)^2 \\ \text{Az} = \text{C}^{10}\text{H}^5 . \text{OH} \end{cases}$$

DÉRIVÉS CARBOXYLIQUES.

Acides naphtocarboxyliques, $\text{C}^{10}\text{H}^7 . \text{CO}^2\text{H}$. — On en connaît deux modifications α et β, formées par hydratation des cyanures de naphtyle α et β. Le composé α prend aussi naissance lorsqu'on fond avec du formiate de soude le sel potassique de la naphtaline α-sulfonée :

$$\text{C}^{10}\text{H}^7 . \text{SO}^3\text{Na} + \text{CHO}^2\text{Na} = \text{C}^{10}\text{H}^7 . \text{CO}^2\text{H} + \text{SO}^3\text{Na}^2.$$

Ils se présentent sous forme d'aiguilles fusibles à 160° (α) et à 182° (β).

Acides oxynaphtocarboxyliques, $\text{C}^{10}\text{H}^6(\text{OH}) . \text{CO}^2\text{H}$. — On les obtient par l'action du sodium et de l'acide carbonique sur l'un ou l'autre naphtol.

Acides naphtodicarboxyliques, $\text{C}^{10}\text{H}^6 : (\text{CO}^2\text{H})^2$. — En distillant avec du cyanure de potassium les sels alcalins des dérivés disulfonés de la naphtaline ou de certains dérivés bromosulfonés, on obtient les dicyanures correspondants, que l'on saponifie par ébullition avec les alcalis caustiques.

On a obtenu ainsi cinq modifications isomères. Une sixième a été préparée par oxydation de l'acénaphtène avec le mélange chromique.

CARBURES HOMOLOGUES DE LA NAPHTALINE.

En appliquant à la naphtaline les réactions qui permettent de convertir la benzine en homologues, c'est-à-dire d'y échanger un ou plusieurs atomes d'hydrogène contre du méthyle, de l'éthyle ou d'autres résidus forméniques, on a réalisé la synthèse des naphtalines monométhylées, diméthylées, éthylées, etc.

Ainsi, en traitant par le sodium un mélange de naphtaline bromée et d'iodure de méthyle ou de bromure d'éthyle, on a

$$C^{10}H^7Br + CH^3I + 2Na = BrNa + INa + C^{10}H^7 . CH^3.$$

Ces carbures, dont la formule générale est C^nH^{2n-12}, sont pour la plupart liquides et ont des points d'ébullition élevés :

$C^{10}H^7 . CH^3$ { α. . . bout à 231°;
β. . . bout à 242°;

$C^{10}H^6 : (CH^3)^2$ . . . bout à 263°;

$C^{10}H^7 . C^2H^5$ . . . . bout à 252°.

Quelques-uns de ces carbures entrent dans la composition du goudron de houille et ont pu en être extraits par distillations fractionnées.

Le *naphtylphényle*, $C^{10}H^7 . C^6H^5$, se forme par l'action de la chaleur rouge sur un mélange de vapeurs de benzine et de naphtaline monobromée.

Il cristallise en lamelles douées d'une fluorescence bleue, fusibles à 102°.

Le *naphtylbenzyle*, $C^{10}H^7 . CH^2 . C^6H^5$, cristallise en gros prismes incolores, fusibles à 58°,5; il bout à 355°.

Il a été obtenu en chauffant un mélange de naphtaline, de chlorure de benzyle et de zinc en poudre.

Le *dinaphtyle*, $C^{10}H^7 . C^{10}H^7$, se présente sous la forme de trois modifications. Toutes trois se trouvent parmi les produits de la décomposition sèche de la naphtaline au rouge.

La modification αα fond à 154° et bout à 360°.

Acénaphtène, $C^{10}H^6 : C^2H^4$. — Ce beau carbure cristallise dans l'alcool en longues aiguilles fusibles à 95°. Il bout à 277°,5. Peu soluble dans l'alcool froid, il se dissout bien dans l'alcool chaud.

M. Berthelot l'a isolé du goudron de houille en fractionnant les produits secondaires liquides obtenus dans la préparation de l'anthracène. On recueille ce qui passe entre 265 et 275° et on abandonne cette partie au repos; il se dépose des cristaux d'acénaphtène, que l'on purifie

par lavage à l'alcool froid et par cristallisation dans l'alcool bouillant.

Synthétiquement, on forme l'acénaphtène : en dirigeant un mélange d'éthylène et de vapeurs de benzine à travers un tube incandescent ; par la décomposition pyrogénée de l'éthylnaphtaline ; en décomposant par la potasse alcoolique le dérivé monobromé de l'éthylnaphtaline.

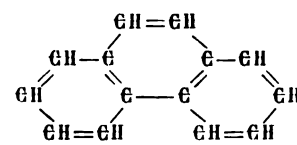
L'acénaphtène forme avec l'acide picrique une combinaison qui cristallise en longues aiguilles fusibles à 161°.

Les vapeurs d'acénaphtène traversant un tube chauffé au rouge et contenant de l'oxyde de plomb se convertissent en acénaphtylène $C^{10}H^6 : C^2H^2$:

$$C^{10}H^6 : C^2H^4 + O = H^2O + C^{10}H^6 : C^2H^2.$$

L'acénaphtylène cristallise dans l'alcool en feuillets jaunes, fusibles à 92° ; il bout à 270°, en se décomposant partiellement et se sublime à la température ordinaire. Sa combinaison picrique fond à 202°.

Phénanthrène, $C^{14}H^{10}$ ou $\begin{matrix} C^6H^4 - CH^2 \\ | \qquad\quad \| \\ C^6H^4 - CH^2 \end{matrix}$. — Il représente un dérivé diortho du diphényle et peut aussi être envisagé comme le produit de la soudure intime de trois groupes benziniques, le groupe intermédiaire



ayant 2 atomes de carbone communs avec chacun des groupes extrêmes.

Le phénanthrène cristallise en lames incolores, brillantes, fusibles à 99°. Il bout à 340° et se sublime facilement.

Il est soluble à froid dans 50 parties d'alcool.

Il est soluble à l'ébullition dans 10 parties d'alcool à 95 pour 100 ; très soluble dans l'éther et dans la benzine. Ses solutions ont une fluorescence bleue très marquée.

Le phénanthrène accompagne son isomère l'anthracène dans l'anthracène brut retiré du goudron de houille ; il se trouve principalement dans les produits extraits du goudron qui passent entre 320 et 350°.

En soumettant ceux-ci à des distillations fractionnées répétées, on recueille à part ce qui passe entre 339 et 342°. Ce produit est traité par une grande quantité d'alcool bouillant. Après refroidissement, la majeure partie de l'anthracène se dépose, tandis que le phénanthrène reste en solution.

Pour une séparation plus complète des deux isomères, on peut utiliser l'oxydabilité plus grande de l'anthracène sous l'influence du mélange

chromique. L'anthraquinone formée est ensuite éliminée par un traitement à l'alcool, à 85 pour 100, qui ne dissout que le phénanthrène.

Ou bien encore on dissout le phénanthrène impur dans le xylène; on ajoute une fois et demie de son poids d'acide picrique; enfin on décompose par l'ammoniaque le picrate de phénanthrène, qui se dépose.

Les dépôts formés à Idria dans les chambres de condensation pendant la calcination des minerais de mercure renferment près de 45 pour 100 de phénanthrène et un peu d'anthracène.

On a obtenu synthétiquement le phénanthrène : par la décomposition du toluène, du stilbène, du dibenzyle et du ditolyle sous l'influence de la chaleur rouge; par l'action au rouge de l'éthylène sur le diphényle; par l'action du sodium sur le bromure de benzyle orthobromé

$$\mathrm{C^6H^4}\begin{cases}\mathrm{Br} & (1)\\ \mathrm{CH^2Br} & (2)\end{cases}.$$

Cette dernière réaction fixe la constitution ortho du phénanthrène. On a en effet

$$\mathrm{C^6H^4}\begin{cases}\mathrm{CH^2Br} & (2)\\ \mathrm{Br} & (1)\end{cases} + \mathrm{C^6H^4}\begin{cases}\mathrm{Br} & (1)\\ \mathrm{CH^2Br} & (2)\end{cases} + \mathrm{Na^4}$$
$$= 4\,\mathrm{BrNa} + \begin{array}{c}\mathrm{C^6H^4} - (2) - \mathrm{CH} + \mathrm{H^2}\\ |\\ (1)\qquad\qquad \|\\ |\\ \mathrm{C^6H^4} - (2) - \mathrm{CH}\end{array}$$

Une solution acétique chaude de phénanthrène additionnée d'acide chromique fournit par oxydation un isomère de l'anthraquinone $\mathrm{C^{14}H^8O^2}$, dont la constitution est représentée par la formule $\begin{array}{c}\mathrm{C^6H^4 . CO}\\ |\qquad\quad |\\ \mathrm{C^6H^4 . CO}\end{array}$ (phénanthraquinone).

La phénanthraquinone cristallise de sa solution alcoolique en longues aiguilles de couleur jaune-orangé, fusibles à 198°; elle bout sans décomposition. Elle est soluble dans l'alcool chaud, dans la benzine, l'éther, peu soluble dans l'alcool froid, soluble dans l'acide sulfurique concentré, qu'elle colore en vert foncé; l'eau la reprécipite de cette solution. Elle est inodore et ne se laisse pas entraîner par la vapeur d'eau. Une oxydation plus énergique la convertit en acide diphénique.

La phénanthraquinone est un corps à fonctions acétoniques. Elle s'unit au bisulfite de sodium, en formant avec ce sel une combinaison soluble dans l'eau que les acides et les alcalis décomposent.

Une solution concentrée et chaude d'acide sulfureux la réduit en donnant l'*hydrophénanthraquinone* $\begin{array}{c}\mathrm{C^6H^4 - C(OH)}\\ |\qquad\quad \|\\ \mathrm{C^6H^4 - C(OH)}\end{array}$. Ce corps se présente

sous la forme de longues aiguilles incolores, solubles dans l'alcool, l'éther, la benzine et l'eau bouillante. Il jouit de propriétés alcooliques.

Le phénanthrène se prête aux substitutions chlorées, bromées, nitrées, sulfonées.

On connaît plusieurs dérivés chlorés, dont le dernier est octochloré; plusieurs dérivés bromés allant jusqu'à l'heptabromé; trois dérivés mononitrés; un dérivé dinitré; trois dérivés monoamidés; deux dérivés monosulfonés, les cyanures et les acides correspondants.

CHAPITRE XI

GROUPE DE L'ANTHRACÈNE

Anthracène, $C^{14}H^{10}$ ou $C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH \\ | \\ CH \end{matrix} \right\rangle C^6H^4$.

L'anthracène doit son importance aux matières colorantes aussi belles que solides qui s'y rattachent et dont la fabrication est entrée dans le domaine de la grande industrie.

Nous avons développé, tome III, page 394 et suivantes, les données qui ont servi à fixer la constitution de ce carbure et de son dérivé le plus intéressant, l'anthraquinone. On trouvera à la même place une énumération des principaux termes du groupe anthracénique. Il nous reste à entrer dans plus de détails sur l'histoire de chacun d'eux.

L'anthracène cristallise en lamelles incolores, douées d'une belle fluorescence bleue, n'apparaissant que lorsque le carbure est entièrement pur et exempt de chrysène. Ces lamelles appartiennent au système monoclinique.

Il fond à 213° et bout vers 360°. Il est peu soluble dans l'alcool et l'éther, plus soluble dans la benzine et le toluène :

A 16°	100	parties	d'alcool absolu dissolvent.	0,076	d'anthracène
A l'ébullition	100	—	d'alcool absolu dissolvent.	0,830	—
A 15°	100	—	de toluène dissolvent	0,920	—
A l'ébullition	100	—	de toluène dissolvent	1,294	—
A 15°	100	—	de chloroforme dissolvent.	1,736	—
A 15°	100	—	de sulfure de carbone dissolvent.	1,473	—
A 15°	100	—	d'acide acétique cristallisable dissolvent.	0,444	—

La solution de ce carbure dans la benzine étant exposée à la lumière directe du soleil laisse déposer une modification isomérique, *paranthracène*, cristallisée en lames, très peu soluble dans la benzine; cette modification ne fond qu'à 244°, en se transformant en anthracène ordinaire. Le paranthracène se distingue encore par sa résistance à l'action du brome et de l'acide azotique.

Modes de formation et préparation. — La présence de l'anthracène a été signalée parmi les produits de la décomposition sèche, à température élevée, d'un grand nombre de composés organiques : houilles, pétroles, lignites, essence de térébenthine, toluène, benzine en présence de l'éthylène, etc.

Le goudron de houille en renferme des proportions variables avec l'espèce de combustible employé. Cette proportion est en moyenne de 10 à 11 pour 1000 de goudron. Le goudron est la seule matière utilisée dans l'extraction de l'anthracène.

Lorsqu'on rectifie les huiles lourdes de goudron de houille passées entre 210 et 400° (voir tome V, page 306), les premières fractions contiennent beaucoup de naphtaline, qui se solidifie par refroidissement. Puis, à mesure que l'on pousse la distillation, la consistance des produits figés diminue; on arrive à des fractions qui restent liquides après complet refroidissement. Ces fractions renferment principalement du phénol, des crésols, des bases et des carbures mal connus, à points d'ébullition élevés. A la suite de ces huiles lourdes fluides, viennent de nouvelles fractions qui recommencent à s'épaissir et finissent par se solidifier, grâce à la cristallisation de l'anthracène et de ses satellites, phénanthrène, carbazol, acénaphtène, fluorène, qu'elles contiennent.

On recueille à part : 1° les huiles à naphtaline; 2° les huiles fluides à créosote; 3° enfin les huiles vertes anthracéniques solidifiables qui passent entre 300 et 400°.

Dans cette dernière phase de la distillation du goudron, il est bon de favoriser l'entraînement des vapeurs en injectant dans la chaudière de la vapeur d'eau sous pression. On peut aussi faire communiquer la chaudière avec un réservoir dans lequel on fait un vide partiel.

La masse brune, à reflets verts fluorescents, ainsi séparée, est abandonnée à elle-même dans un lieu frais, jusqu'à ce qu'elle soit devenue butyreuse et qu'il ne se sépare plus de carbures solides.

Les parties liquides sont éliminées par filtration à travers des filtres-presses. On achève l'élimination des huiles en comprimant à la presse hydraulique, dans des sacs, d'abord à froid, puis à chaud, comme pour la stéarine. L'anthracène brut se présente alors sous forme de tourteaux durs, de couleur jaune-verdâtre, faciles à broyer, contenant 25 à 30 pour 100 d'anthracène pure. Les huiles écoulées sont redistillées et retravaillées d'une manière analogue, tant qu'elles fournissent des dépôts par refroidissement.

L'anthracène brut (à 30 p. 100) est broyé au moulin et malaxé à chaud dans des cylindres clos en tôle, munis d'agitateurs, avec de l'huile de houille ou du pétrole. Le pétrole retient moins d'anthracène à froid

que les huiles de goudron, et présente sous ce rapport un avantage sérieux [1].

Après refroidissement, on égoutte l'anthracène non dissous ou cristallisé. Le liquide est distillé pour récupérer le pétrole ; le résidu contient un peu d'anthracène et beaucoup de phénanthrène ; il représente la matière première la plus avantageuse pour l'extraction du phénanthrène et du fluorène.

L'anthracène purifié par l'huile de pétrole contient 45 à 50 pour 100 de produit pur. On le distille à la vapeur surchauffée pour éliminer l'huile que l'expression n'a pu enlever, en se servant d'une chaudière horizontale cylindrique chauffée à feu nu, dans laquelle on injecte de la vapeur surchauffée à 220-240°. Les vapeurs sont dirigées dans une chambre à condensation traversée par une pluie d'eau froide. On obtient ainsi une masse feuilletée, blanche, mélangée de parties fondues composées de phénanthrène. Elle renferme 50 à 60 pour 100 d'anthracène pur, le reste étant constitué par du carbazol, du phénanthrène, de l'acridine, du chrysène. Elle est broyée en pâte avec de l'eau, ou séchée, broyée et tamisée.

Le résidu solide, coloré en vert, qui ne passe pas, renferme du carbazol et du phénylnaphtylcarbazol, du pyrène et du chrysène.

L'anthracène, à 50-60 pour 100 de carbure, peut être utilisé dans la préparation de l'anthraquinone.

On le soumet quelquefois à une nouvelle purification en le distillant sur de la potasse, qui retient le carbazol et les phénols. Il est à remarquer qu'un anthracène brut ne cédant plus rien aux dissolvants (sulfure de carbone, benzine) leur abandonne des proportions notables de phénanthrène, après rectification sur la potasse. Il suffit alors de laver au sulfure de carbone et de faire cristalliser dans la benzine pour avoir de l'anthracène à peu près pur.

Les procédés suivants permettent d'obtenir le carbure pur avec le produit commercial, mais ils ne sont pas applicables en grand :

1° On dissout l'anthracène à 60 pour 100 dans la benzine et on expose au soleil. Le paranthracène déposé est transformé par fusion en anthracène ordinaire.

2° On lave le produit commercial avec la ligroïne et le sulfure de carbone ou mieux avec l'éther acétique. Le résidu est dissous à chaud

1. Solubilités à froid de l'anthracène et des corps qui l'accompagnent, dans le pétrole et dans la benzine :

	Pétrole passant de 70 à 100°.	Benzine passant de 80 à 100°.
Anthracène	0,116 pour 100	0,976 pour 100
Phénanthrène	3,206 —	2,94 —
Carbazol	0,016 —	0,510 —

dans l'acide acétique cristallisable. Par refroidissement, il se sépare de l'anthracène pur en lamelles cristallines.

3° Un moyen chimique de purification est fondé sur la transformation de l'anthracène en anthraquinone, par voie d'oxydation (voir plus loin *Anthraquinone*). Ce dernier corps, facile à purifier par sublimation, est converti en dihydranthranol, $C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH(OH) \\ CH^2 \end{matrix} \right\rangle C^6H^4$. A cet effet, on chauffe 1 partie d'anthraquinone avec 2 parties de zinc en poudre, 6 parties d'ammoniaque caustique, 4 parties d'eau. Par une ébullition prolongée de l'hydranthranol avec de l'eau, on revient à l'anthracène.

L'anthracène a été obtenu synthétiquement dans un certain nombre de réactions :

1° Action de la chaleur rouge sur le benzyltoluène ortho :

$$C^6H^5 . CH^2 . C^6H^4 . CH^3.$$

Dans cette réaction le carbure perd 4 atomes d'hydrogène et subit de plus une transposition moléculaire.

2° Action du chlorure d'aluminium sur le chlorure de benzyle. On a

$$3(C^6H^5 . CH^2Cl) = 3\,ClH + C^6H^4 : C^2H^2 : C^6H^4 + C^6H^5 . CH^3 \text{ (toluène)}.$$

3° Action du sodium sur le bromure de benzyle orthobromé. Il se forme en même temps du phénanthrène :

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} Br \\ CH^2Br \end{matrix} \right. + \left. \begin{matrix} CH^2Br \\ Br \end{matrix} \right\rangle C^6H^4 + 4\,Na = 4\,BrNa + C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH^2 \\ CH^2 \end{matrix} \right\rangle C^6H^4;$$

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH^2 \\ CH^2 \end{matrix} \right\rangle C^6H^4 = H^2 + C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH \\ | \\ CH \end{matrix} \right\rangle C^6H^4.$$

4° Réduction par le zinc en poudre de l'anthraquinone et des anthraquinones hydroxylées (alizarine, purpurine, etc.).

Caractères chimiques. — L'anthracène forme avec l'acide picrique une combinaison moléculaire cristallisable en aiguilles brillantes, rouge-rubis, fusibles à 138°, solubles dans la benzine et décomposables par un excès d'alcool. On la prépare en ajoutant le carbure à une solution alcoolique d'acide picrique saturée à 40°.

La trinitraniline donne également avec l'anthracène un composé cristallisé en aiguilles rouges, fusibles à 165-170°.

Lorsqu'on dissout 9 parties d'anthracène et 10 parties de dinitroanthraquinone β dans 100 parties de toluène bouillant, on obtient, par refroidissement et évaporation, des lamelles rhombiques colorées en

violet, formées par une combinaison d'anthracène et de dinitranthraquinone (réactif de Fritsche). Ces phénomènes sont utilisés pour caractériser l'anthracène.

L'anthracène, chauffé avec de l'acide iodhydrique ou traité en solution alcoolique par l'amalgame de sodium, fixe H^2 et donne un *dihydrure* $C^6H^4 \left/ \begin{matrix} CH^2 \\ CH^2 \end{matrix} \right\rangle C^6H^4$, cristallisable en lames monocliniques fusibles à 106-108°, bouillant à 313°, sublimable en aiguilles et décomposable au rouge en hydrogène et anthracène. On obtient le même corps en réduisant l'anthraquinone $C^6H^4 \left/ \begin{matrix} CO \\ CO \end{matrix} \right\rangle C^6H^4$ par l'acide iodhydrique et le phosphore. On fait bouillir pendant 1 heure 20 grammes d'anthraquinone avec 80 grammes d'acide iodhydrique (densité 1,7) et 6 grammes de phosphore ordinaire.

En chauffant 3 parties de ce dihydrure avec 1 partie de phosphore rouge et 15 parties d'acide iodhydrique (densité 1,7) pendant 10 à 12 heures à 220°, on forme un hexahydrure cristallisable en lamelles fusibles à 63° et bouillant à 290°, très soluble dans l'alcool, l'éther et la benzine. La chaleur rouge le scinde en hydrogène et en anthracène.

Action du chlore, du brome. — Le chlore à froid s'unit à l'anthracène et donne un produit d'addition lorsqu'on dirige le gaz dans une solution de ce carbure dans le sulfure de carbone. Sa composition est donnée par la formule $C^{14}H^{10}Cl^2$. Il cristallise en aiguilles très instables et perdant aisément une molécule d'acide chlorhydrique, en se changeant en anthracène monochloré $C^{14}H^9Cl$.

On a obtenu divers dérivés chlorés de l'anthracène par l'action du chlore avec ou sans le concours d'agents chlorurants, tels que le perchlorure d'antimoine; ou encore en décomposant les produits d'addition par la potasse alcoolique :

$C^{14}H^9Cl$. — Longues aiguilles jaunes, fusibles à 103°.
$C^{14}H^8Cl^2$. — Aiguilles jaunes, fusibles à 209°.
$C^{14}H^8Cl^2.Cl^2$. — Prismes fusibles à 150°.
$C^{14}H^8Cl^2.Cl^4$. — α et β; α Grains cristallins jaune clair, fusibles à 141°, avec décomposition.
$C^{14}H^7Cl^3$. — Longues aiguilles jaunes, fusibles à 162°. Formé par l'action de la potasse alcoolique sur $C^{14}H^8Cl^2.Cl^2$.
$C^{14}H^6Cl^4$. — α Aiguilles jaune d'or, fusibles à 226°. Obtenu par l'action de la potasse alcoolique sur $C^{14}H^8Cl^2.Cl^4$ α.
β. Aiguilles jaunes, fusibles à 152°. Obtenu par l'action de la potasse alcoolique sur $C^{14}H^8Cl^2.Cl^4$ β.
$C^{14}H^4Cl^6$. — Aiguilles jaunes, fusibles entre 320 et 330°.
$C^{14}H^3Cl^7$. — Aiguilles jaunes, fusibles au-dessus de 350°.
$C^{14}H^2Cl^8$. — Cristaux penniformes ne fondant pas à 350°.

Les termes les plus chlorés sont obtenus par l'action du perchlorure d'antimoine sur les premiers.

On connaît les dérivés bromés correspondants, formés par l'action du brome, avec ou sans le concours de l'iode :

$C^{14}H^{10}Br^2$. — $C^{14}H^9Br$. — $C^{14}H^8Br^2$ (α et β). — $C^{14}H^8Br^2.Br^4$ — $C^{14}H^7Br^3$. — $C^{14}H^6Br^4$. — $C^{14}H^5Br^5$. — $C^{14}H^4Br^6$ (deux modifications). — $C^{14}H^3Br^7$. — $C^{14}H^2Br^8$.

On connaît également des dérivés chlorobromés.

Action de l'acide sulfurique. — En chauffant à 100° 3 parties d'acide sulfurique concentré avec 1 partie d'anthracène, on obtient deux isomères monosulfonés, séparables grâce aux différences de solubilité de leurs sels de plomb. Ils se préparent aussi en réduisant les dérivés monosulfonés de l'anthraquinone par une ébullition d'une demi-heure avec de l'acide iodhydrique (densité 1,7) et du phosphore ordinaire.

L'anthracène maintenu à chaud en contact avec un excès d'acide sulfurique monohydraté se change en deux dérivés disulfonés, α et β. Le dérivé α est transformable en chrysacine par oxydation et par fusion avec la potasse; il se forme surtout à température relativement basse (60°). Le dérivé β donne de l'anthrarufine par fusion avec la potasse, après oxydation, et prend naissance vers 100°.

Les deux acides monosulfonés, fondus avec de la potasse, se changent en deux phénols anthracéniques isomères (α et β), connus sous les noms d'anthrols α et β, et dont la composition est représentée par la formule $C^6H^4 : C^2H^2 : C^6H^3.OH$.

Dans les mêmes conditions, on transforme les deux acides disulfonés en diphénols correspondants : $OH.C^6H^3 : C^2H^2 : C^6H^3.OH$.

On connaît de plus un troisième genre de dérivés hydroxylés de l'anthracène, dans lesquels le groupe OH est lié au carbone intermédiaire et non aux noyaux benziniques.

L'*anthranol*, $C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} C(OH) \\ | \\ CH \end{matrix} \right\rangle C^6H^4$, se forme lorsqu'on réduit avec ménagement, au moyen de l'acide iodhydrique, l'oxyanthracène ou anthraquinone. Il se présente sous la forme d'aiguilles brillantes, fusibles à 165° avec décomposition.

La réduction de l'anthraquinone par la poudre de zinc en présence de l'ammoniaque conduit à l'*hydranthranol*, $C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH(OH) \\ CH^2 \end{matrix} \right\rangle C^6H^4$, et à l'*oxanthranol*, $C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH(OH \\ CO \end{matrix} \right\rangle C^6H^4$.

Ces deux corps, traités par les iodures à radicaux alcooliques en présence d'un alcali, échangent l'hydrogène du groupe OH contre le radical R, en donnant des composés de la forme

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH(OR) \\ CH^2 \end{matrix} \right\rangle C^6H^4 \quad \text{ou} \quad C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH(OR) \\ CO \end{matrix} \right\rangle C^6H^4.$$

Les corps de la première forme peuvent perdre 1 molécule d'eau sous l'influence d'une ébullition avec l'acide chlorhydrique concentré; de là découlent des anthracènes à radicaux alcooliques substitués dans le groupe CH intermédiaire :

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CR \\ | \\ CH \end{matrix} \right\rangle C^6H^4.$$

Anthraquinone, $C^{14}H^8O^2$.

Les agents oxydants, tels que l'acide chromique, l'acide azotique, un mélange d'iode et d'oxyde de mercure, l'acide hypochloreux, convertissent l'anthracène en oxyanthracène ou anthraquinone $C^{14}H^8O^2$:

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH \\ | \\ CH \end{matrix} \right\rangle C^6H^4 + O^3 = C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CO \\ CO \end{matrix} \right\rangle C^6H^4 + H^2O.$$

Le dichloranthracène et le dibromanthracène donnent également de l'anthraquinone par oxydation. La constitution de ces deux corps est donc représentée par les formules :

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CCl \\ | \\ CCl \end{matrix} \right\rangle C^6H^4; \quad C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CBr \\ | \\ CBr \end{matrix} \right\rangle C^6H^4.$$

Le dihydrure d'anthracène $C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH^2 \\ CH^2 \end{matrix} \right\rangle C^6H^4$ conduit au même résultat.

L'oxydation peut être effectuée en solution dans l'acide acétique cristallisable chaud, au moyen de l'acide chromique ou du bichromate de potasse en poudre.

Dans un milieu aqueux, on emploie un mélange de bichromate de potasse et d'acide sulfurique [1 molécule $Cr^2O^7K^2$ + 4 molécules SO^4H^2]; dans ce cas l'anthracène doit être finement pulvérisé ou amené dans un grand état de division. Industriellement on atteint ce but en sublimant le carbure dans un courant de vapeur surchauffée et en condensant brusquement. La bouillie obtenue est ensuite broyée à la meule. Il convient de n'employer que la proportion du mélange oxydant correspondant à la quantité d'anthracène contenue dans le produit employé. En effet, l'anthracène est toujours oxydé en premier et il est utile de ne pas attaquer les autres principes qui l'accompagnent, tant par raison d'économie que pour imprimer à l'opération une marche régulière et pour arriver à une purification facile de l'anthraquinone.

On emploie environ 1 à 1,5 parties de bichromate pour 1 partie d'anthracène. La dose exacte est déterminée par un essai préalable.

L'opération se fait dans une cuve en bois doublée de plomb, de 3000 litres de capacité, munie d'un agitateur. On y introduit 100 à 150 kilogrammes de bichromate, 1500 litres d'eau ; on porte à l'ébullition par barbotage de vapeur et on y délaye peu à peu 100 kilogrammes d'anthracène en farine. On laisse ensuite couler au sein du liquide une quantité d'acide sulfurique à 30° Baumé correspondant à 140 ou 210 kilogr. d'acide à 66°. Cette addition doit se faire lentement, en neuf à dix heures de temps, au moyen d'un entonnoir en plomb dont la douille plonge au centre de la cuve. La chaleur de la réaction suffit pour maintenir la température dans le voisinage de l'ébullition. A la fin, on porte le liquide à l'ébullition pendant quelques minutes ; on filtre ou on turbine, on lave et on sèche. La poudre jaune-rougeâtre ainsi obtenue pèse environ 115 à 120 kilogrammes. Pour purifier l'anthraquinone brute, on la délaye dans 2 à 3 fois son poids d'acide sulfurique à 66°, chauffé à 80° dans une chaudière en fonte munie d'un agitateur. On achève la solution en portant la température à 110°, température que l'on maintient jusqu'à ce qu'après addition d'eau il se forme un dépôt blanc.

La solution est versée dans des bacs en plomb et abandonnée au refroidissement dans un lieu humide. Une partie de l'anthraquinone dissoute se sépare en cristaux ; on ajoute 20 parties d'eau et on fait bouillir. En procédant ainsi, l'anthraquinone se sépare sous forme grenue et se laisse facilement isoler et laver au filtre-presse.

Le liquide acide doit être clair et coloré en brun ; s'il est trouble et de couleur noire, l'oxydation a été mal conduite et est trop énergique.

On obtient ainsi 60 kilogrammes d'anthraquinone pour 100 kilogrammes d'anthracène à 60 pour 100. Elle contient 90 pour 100 de produit pur. Une ébullition avec une solution de carbonate de soude l'enrichit davantage et la fait monter à 96 pour 100 ; enfin, par sublimation, on obtient un produit riche à 98 pour 100.

Le traitement sulfurique a pour but d'éliminer les carbures, anthracène, phénanthrène, que l'oxydation n'a pas modifiés et qui, dans les conditions précédentes, donnent des dérivés sulfonés solubles, tandis que l'anthraquinone reste inaltérée et précipitable par l'eau.

L'anthraquinone a été obtenue synthétiquement :

1° Par l'action du chlorure de phtalyle sur la benzine, en présence du zinc en poudre, à 200° :

$$C^6H^4 \begin{cases} COCl \\ COCl \end{cases} + C^6H^6 = 2\,ClH + C^6H^4 \begin{cases} CO \\ CO \end{cases} C^6H^4.$$

2° Par déshydratation, au moyen de l'anhydride phosphorique, de l'acide orthobenzoylbenzoïque :

$$C^6H^4 \begin{cases} CO.C^6H^5 \\ CO.OH \end{cases} = H^2O + C^6H^4 \begin{cases} CO \\ CO \end{cases} > C^6H^4.$$

Rappelons que l'acide orthobenzoylbenzoïque résulte de l'action du chlorure de phtalyle sur la benzine, en présence du chlorure d'aluminium :

$$C^6H^4 \begin{cases} CO\,Cl \\ CO\,Cl \end{cases} + C^6H^6 = C^6H^4 \begin{cases} CO.C^6H^5 \\ CO\,Cl \end{cases};$$

$$C^6H^4 \begin{cases} CO.C^6H^5 \\ CO\,Cl \end{cases} + HOH = ClH + C^6H^4 \begin{cases} CO.C^6H^5 \\ CO.OH \end{cases}.$$

3° En oxydant l'acétone $C^6H^5.CO.C^6H^4.CH^3$, au moyen d'un mélange de peroxyde de manganèse et d'acide sulfurique.

L'anthraquinone se sublime en longues aiguilles jaunes et brillantes, fusibles à 277°. Elle est insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool et dans l'éther, plus soluble dans la benzine et le toluène chauds :

100 parties de toluène dissolvent à 15° 0,19 partie d'anthraquinone;

100 parties de toluène bouillant dissolvent 2,56 parties d'anthraquinone.

Elle résiste assez bien aux agents d'oxydation.

Les dérivés chlorés et bromés de l'anthraquinone se forment soit par oxydation des dérivés chlorés ou bromés de l'anthracène dans lesquels le chlore ou le brome sont fixés dans les noyaux benziniques, soit en traitant l'anthraquinone par le perchlorure d'antimoine ou par le brome à chaud, en présence de l'iode, c'est-à-dire en faisant intervenir des agents énergiques de chloruration ou de bromuration. On a obtenu ainsi les dérivés suivants, pour lesquels nous nous contenterons de donner la formule :

$$C^{14}H^6Cl^2O^2;\quad C^{14}H^5Cl^3O^2;\quad C^{14}H^4Cl^4O^2;\quad C^{14}H^3Cl^5O^2;\quad C^{14}H^7BrO^2;$$
$$C^{14}H^6Br^2O^2(\alpha \text{ et } \beta);\quad C^{15}H^5Br^3O^2;\quad C^{14}H^4Br^4O^2;\quad C^{24}H^3Br^5O^2.$$

Par l'action de l'acide nitrique, on peut préparer des dérivés mononitrés et dinitrés.

L'anthraquinone bouillie avec un mélange à parties égales d'acide azotique fumant et d'acide sulfurique fournit un dérivé dinitré α.

Un second dérivé dinitré (β), qui constitue le réactif de Fritsche pour les carbures, se prépare en ajoutant 15 grammes d'anthracène en pou-

dre à un mélange de 500 centimètres cubes d'acide azotique (densité = 1,40) et de 250 centimètres cubes d'eau, porté à 90°. On agite, on fait bouillir et on filtre bouillant. Le dépôt formé par le refroidissement est dissous dans 1000 parties d'alcool bouillant, à 95 pour 100. Par refroidissement la dinitranthraquinone β de Fritsche se sépare.

Elle forme avec les carbures des combinaisons caractéristiques. Ainsi avec le chrysène on obtient des aiguilles rouges fusibles à 294°, très peu solubles dans l'alcool, l'éther, le sulfure de carbone et le chloroforme, plus solubles dans l'acide acétique cristallisable et bouillant. Lorsqu'on oxyde par l'acide chromique la solution acétique du composé de chrysène et de dinitranthraquinone β, le chrysène est converti en acide phtalique, tandis que la dinitranthraquinone reste inattaquée.

On peut fonder sur cette réaction un procédé qui permet de préparer le réactif de Fritsche à l'état de pureté. A cet effet, on dissout 40 à 50 grammes d'anthracène impur contenant du chrysène dans 5 litres d'alcool à 95 pour 100; on ajoute 50 grammes d'acide azotique (densité = 1,40) et on chauffe au bain-marie. Les cristaux de chrysénate de dinitranthraquinone β qui se séparent sont épuisés par l'alcool bouillant. On détruit enfin le chrysène par l'acide chromique en solution acétique.

Dérivés sulfonés de l'anthraquinone. — Ces dérivés présentent une grande importance industrielle. Leur conversion en phénols oxyanthracéniques, par fusion avec les alcalis, conduit en effet aux matières colorantes du groupe (alizarine, etc.).

L'action directe de l'acide sulfurique monohydraté sur l'anthraquinone peut donner un dérivé monosulfoné et deux dérivés disulfonés (α et β). A une température relativement basse (250 à 260°), avec 2 à 3 parties d'acide on forme un mélange des trois corps dans lequel domine le dérivé monosulfoné.

Entre 270 et 280°, avec 4 à 5 parties d'acide et en continuant l'opération jusqu'à disparition de toute l'anthraquinone précipitable par l'eau, on n'obtient que les deux acides disulfonés. Dans les deux cas, le mélange refroidi se prend en masse en raison du peu de solubilité des acides sulfoconjugués dans l'acide sulfurique.

En remplaçant l'acide monohydraté par l'acide fumant à 50 pour 100 d'anhydride, il est plus facile de réaliser à volonté la formation du dérivé monosulfoné ou des dérivés disulfonés.

Pour obtenir le monosulfoné, on prend 100 parties d'anthraquinone et 100 parties d'acide fumant; on chauffe lentement à 160° dans une chaudière en fonte émaillée, pendant une heure, au bain d'air ou au bain d'huile. Le produit est versé, après refroidissement, dans l'eau bouillante.

Il se sépare environ 25 pour 100 d'anthraquinone non modifiée, que l'on enlève au filtre-presse. Le liquide filtré est neutralisé directement par une lessive de soude.

Après refroidissement, la majeure partie du sel sodique monosulfoné se dépose sous forme de feuillets blanc d'argent, brillants. La concentration de l'eau mère en fournit une nouvelle quantité. Lorsque celle-ci est amenée à 30° Baumé, elle laisse cristalliser du sulfate de sodium. Les eaux mères desséchées fournissent un résidu de sels disulfonés.

2 à 3 parties d'acide sulfurique fumant à 50 pour 100 d'anhydride, chauffées entre 250 et 260° avec 1 partie d'anthraquinone jusqu'à disparition de celle-ci, la convertissent en acides disulfonés α et β, que l'on sépare en utilisant la différence de solubilité de leurs sels de soude. Le sel α se dépose en premier; le sel β, beaucoup plus soluble, s'accumule dans les eaux mères.

L'acide α domine lorsqu'on opère à température élevée.

Les acides disulfonés α et β prennent aussi naissance lorsqu'on traite par l'acide sulfurique l'anthraquinone dichlorée. L'acide α disulfoné résulte encore de l'action de l'acide sulfurique fumant sur l'acide orthobenzoylbenzoïque.

Fondu avec de la potasse, l'acide α-disulfoné se change d'abord en acide *anthraflavique* $C^{14}H^8O^4$, que l'oxydation convertit en flavopurpurine $C^{14}H^8O^5$.

Avec l'acide β-disulfoné on obtient deux isomères des corps précédents : l'acide *isoanthraflavique* et l'*anthrapurpurine*.

L'oxydation des deux acides disulfonés de l'anthracène au moyen de l'acide azotique ne fournit pas les acides anthraquinondisulfonés α et β, mais deux isomères γ et δ, que la fusion avec la potasse transforme respectivement en chrysacine ou en anthrarufine $C^{14}H^8O^4$ et en oxychrysacine ou oxyanthrarufine $C^{14}H^8O^5$.

Action des réducteurs sur l'anthraquinone. — L'anthraquinone est ramenée à l'état d'anthracène par l'acide iodhydrique concentré à 150° ou par distillation sur la poudre de zinc.

Avec la poudre de zinc et l'ammoniaque on forme le dihydranthranol.

L'acide iodhydrique et le phosphore donnent successivement de l'anthranol $C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH(OH) \\ | \\ CH \end{matrix} \right\rangle C^6H^4$, de l'anthracène $C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH \\ | \\ CH \end{matrix} \right\rangle C^6H^4$, du dihydrure d'anthracène $C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH^2 \\ CH^2 \end{matrix} \right\rangle C^6H^4$.

Action des alcalis sur l'anthraquinone. — Fondue avec de l'hydrate de potasse, elle se transforme à peu près intégralement en acide benzoïque :

$$C^{14}H^8O^2 + 2(KOH) = 2(C^7H^5KO^2).$$

1° DÉRIVÉS MONOHYDROXYLÉS DE L'ANTHRAQUINONE.

On connaît deux dérivés monohydroxylés de l'anthraquinone, l'oxyanthraquinone ortho et l'oxyanthraquinone méta.

Oxyanthraquinone ortho ou *érythroxyanthraquinone*,

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} (1) . C\Theta . (1) \\ (2) . C\Theta . (2) \end{matrix} \right\rangle C^6H^3 . (3)\,\Theta H.$$

Elle prend naissance dans diverses circonstances, dont les plus intéressantes sont : la fusion avec la potasse (160°) de l'anthraquinone monobromée β; l'action de l'anhydride phtalique sur le phénol en présence de l'acide sulfurique, à température élevée; il se forme en même temps de l'oxyanthraquinone méta :

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} C\Theta \\ C\Theta \end{matrix} \right\rangle \Theta + C^6H^5 . \Theta H = H^2\Theta + C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} C\Theta \\ C\Theta \end{matrix} \right\rangle C^6H^3 . \Theta H.$$

Dans des conditions de température plus modérées, cette réaction fournit la phénolphtaléine.

On peut remplacer le phénol par l'anisol.

L'oxyanthraquinone ortho cristallise en aiguilles orangées, fusibles à 191°, sublimables, solubles dans les lessives alcalines. Avec les hydrates alcalino-terreux elle donne des laques *insolubles* de couleur rouge foncé. Ce dernier caractère la distingue de son isomère méta.

Oxyanthraquinone méta, $C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} C\Theta - (1) \\ C\Theta \quad (2) \end{matrix} \right\rangle C^6H^3 . (4) . \Theta H$. — Elle a été signalée parmi les produits secondaires de la fabrication industrielle de l'alizarine et représente le premier terme de l'action de la potasse fondue sur le dérivé monosulfoné de l'anthraquinone :

$$C^{14}H^7(SO^3K)O^2 + KOH = C^{14}H^7(\Theta H)O^2 + S\Theta^3K^2.$$

Si la fusion est prolongée, l'oxyanthraquinone subit une oxydation et se change en dioxyanthraquinone (alizarine).

Pour obtenir l'oxyanthraquinone méta, on fond 1 partie du sel sodique de l'acide monosulfanthraquinonique avec 2 à 3 parties d'hydrate de soude et 3 à 4 parties d'eau, à une température aussi peu élevée que possible. La masse devient jaune-rougeâtre; elle est dissoute dans l'eau et neutralisée par l'acide sulfurique étendu. L'oxyanthraquinone se sépare sous la forme d'un précipité jaune.

On peut aussi chauffer en vase clos pendant cinq à six heures, à 160°

1 partie de sel sodique monosulfoné et 5 parties de lessive de soude à 20 pour 100. Le rendement est de 40 pour 100.

Pour séparer l'oxyanthraquinone de l'alizarine formée en même temps, on fait bouillir avec de l'eau et du carbonate de chaux ou du carbonate de baryte le précipité donné par l'acide sulfurique. Le liquide filtré bouillant est précipité par l'acide chlorhydrique. Le procédé est fondé sur la solubilité des combinaisons calcique et barytique de l'oxyanthraquinone méta et sur l'insolubilité des laques correspondantes de l'alizarine.

L'oxyanthraquinone méta est presque insoluble dans l'eau froide, peu soluble dans l'eau chaude, soluble dans l'alcool et l'éther. Elle cristallise en aiguilles ou en feuillets jaunes, fusibles à 302°.

On connaît des dérivés acétylé, dibromé, dinitré, amidé (voir *Alizaramide*), tétranitré, sulfoné, amidosulfoné de l'oxyanthraquinone.

2° DÉRIVÉS DIHYDROXYLÉS DE L'ANTHRAQUINONE, $C^{14}H^{6}(OH)^{2}O^{2}$, OU DIOXYANTRAQUINONES.

Le nombre des isomères prévus par la théorie est de 10; les deux hydroxyles peuvent être liés au même noyau benzinique ou à deux noyaux distincts.

Dans la première classe viennent se ranger :

L'alizarine, $C^{6}H^{4} : C^{2}O^{2} : (1 \text{ et } 2) : C^{6}H^{2} . (3 \text{ et } 4) . (OH^{2})$;
La xanthopurpurine, $C^{6}H^{4} : C^{2}O^{2} : (1 . 2)\ C^{6}H^{2} : (3 . 5) . (OH^{2})$;
La chinizarine, $C^{6}H^{4} . C^{2}O^{2} . (1 . 2) . C^{6}H^{2} . (3 . 6) . (OH)^{2}$.

Dans la seconde classe on doit compter :

L'anthrarufine, $OH . (6) . C^{6}H^{3} : (1 . 2) : C^{2}O^{2} : (1 \text{ et } 2) : C^{6}H^{3} . (3) . OH$;
La chrysacine, $OH . (4) . C^{6}H^{3} : (1 . 2) : C^{2}O^{2} : (1 . 2)\ C^{6}H^{3} . (6) . OH$.
L'acide anthraflavique, dont la constitution n'est pas encore suffisamment établie;
L'acide isoanthraflavique, dont la constitution n'est pas encore suffisamment établie;
L'acide frangulique, dont la constitution n'est pas encore suffisamment établie;
L'isoalizarine, dont la constitution n'est pas encore suffisamment établie;
Une dioxyanthraquinone dérivée de l'acide métoxybenzoïque, dont la constitution n'est pas encore suffisamment établie.

Alizarine.

De ces dix dérivés dihydroxylés, l'alizarine est de beaucoup le plus important; c'est à sa présence que la racine de garance a dû si longtemps la majeure partie de sa valeur comme substance tinctoriale. La garance a été depuis remplacée presque entièrement par l'alizarine fabriquée artificiellement avec l'anthracène.

L'alizarine artificielle prend naissance :

1° En fondant l'oxyanthraquinone méta ou le dérivé monosulfoné de l'anthraquinone avec de l'hydrate de soude, au contact de l'air ou de certains oxydants, tels que le chlorate de potassium.

Dans le premier cas on a

$$C^{14}H^{7}(OH)O^{2} + O = C^{14}H^{6}(OH)^{2}O^{2};$$

dans le second on a successivement

$$C^{14}H^{7}(SO^{3}K)O^{2} + KOH = C^{14}H^{7}(OH)O^{2} + SO^{3}K^{2},$$
$$C^{14}H^{7}(OH)O^{2} + O = C^{14}H^{6}(OH)^{2}O^{2}.$$

2° Lorsqu'on chauffe à 140° un mélange de pyrocatéchine, d'anhydride phtalique et d'acide sulfurique monohydraté :

$$C^{6}H^{4} \begin{matrix} \diagup (1)\ CO \diagdown \\ \diagdown (2)\ CO \diagup \end{matrix} O + C^{6}H^{4} \begin{matrix} \diagup (3)\ OH \\ \diagdown (4)\ OH \end{matrix}$$
$$= H^{2}O + C^{6}H^{4} : (1 . 2) : C^{2}O^{2} : (1 . 2)\ C^{6}H^{2} . (3 \text{ et } 4)(OH)^{2}.$$

3° Par fusion avec la potasse des anthraquinones mono et dibromées, mono et dinitrées.

Dans la préparation industrielle on n'utilise que la première réaction.

Un mélange de 100 parties de monosulfanthraquinonate de soude, de 250 à 300 parties de soude caustique, de 12 à 14 parties de chlorate de potasse additionné d'une quantité d'eau suffisante pour liquéfier le tout, est chauffé pendant quarante-huit heures à 180° dans un cylindre en tôle forte pouvant supporter une pression de 20 atmosphères. La chaudière est munie d'un agitateur qui maintient la masse homogène pendant toute la durée de l'opération, qui est poursuivie jusqu'à disparition de l'oxyanthraquinone méta formée d'abord. Une prise d'essai bouillie avec un lait de chaux ne doit plus donner, après filtration, de liquide coloré précipitant par l'acide chlorhydrique.

La réaction se fait d'après l'équation

$$3(C^{14}H^{7}O^{2} . SO^{3}Na) + 9\,NaOH + 2\,ClO^{3}K$$
$$= \underset{\text{Alizarate de soude.}}{3\,(C^{14}H^{6}O^{2}(ONa)^{2})} + 3\,(SO^{4}Na^{2}) + 2\,KCl + 6\,H^{2}O$$

Après réaction terminée, le contenu de l'autoclave est évacué par pression intérieure dans un vase contenant de l'eau. On porte à l'ébullition et on neutralise par l'acide chlorhydrique ou par l'acide sulfurique la solution, dont la densité doit correspondre à 10-13° Baumé. L'alizarine se précipite en flocons jaunes, que l'on sépare et lave avec le filtre-presse, jusqu'à réaction neutre de l'eau de lavage. Le produit est ensuite transformé en pâte par broyage mécanique avec de l'eau. Celle-ci est ajoutée en proportion convenable pour fournir des pâtes à 10, 15 ou 20 pour 100 d'alizarine sèche.

On peut aussi traiter la solution alcaline de la masse par de l'hydrate de chaux et séparer l'alizarine sous forme de laque calcaire, que l'on décompose ensuite, après lavage, par l'acide chlorhydrique.

Pour purifier davantage l'alizarine, on la dissout dans une lessive étendue de soude caustique et on filtre pour séparer une certaine quantité d'anthraquinone. On ajoute ensuite du chlorure de baryum et on fait bouillir. Il se précipite de l'alizarate de baryte, qui est filtré, lavé et décomposé par l'acide chlorhydrique en présence de l'eau.

La préparation de l'alizarine pure, extraite de la garance, est assez délicate. Cette matière colorante est en effet accompagnée dans le produit naturel par d'autres matières colorantes analogues (purpurine, etc.) et par des principes résineux solubles dans les mêmes dissolvants.

Avec la racine fraîche de garance d'Alsace, cultivée dans des terrains argileux, il est assez aisé de se procurer de l'alizarine exempte de purpurine et d'autres pigments, en suivant une méthode indiquée par E. Kopp. Elle repose sur ce fait que dans la racine de garance fraîche d'Alsace les pigments sont engagés dans des combinaisons solubles avec des principes sucrés.

Les glucosides alizarique, purpurique, etc., résistent plus ou moins au dédoublement. Celui-ci peut être provoqué par l'influence de certains ferments solubles contenus dans la racine, ainsi que par l'action des acides et des alcalis.

La garance fraîche est broyée rapidement et macérée avec de l'eau chargée d'acide sulfureux, qui s'oppose aux fermentations et au dédoublement. Il est alors possible d'enlever au ligneux la majeure partie des pigments sous forme de glucosides solubles. La liqueur jaune sulfureuse obtenue par filtration et expression est portée à une température de 60°. Les glucosides constitués par l'union de la glucose avec la purpurine et la pseudopurpurine se dédoublent dans ces conditions. Ces deux produits se déposent. Le liquide surnageant filtré étant additionné d'acide chlorhydrique et porté à l'ébullition, on voit se produire une nouvelle précipitation d'alizarine, mélangée à une matière verte insoluble dans tous les dissolvants.

L'alizarine provient du dédoublement d'un glucoside cristallisable décrit sous le nom d'*acide rubérythrique :*

$$\underset{\text{Acide rubérythrique.}}{C^{26}H^{28}O^{14}} + 2H^2O = \underset{\text{Glucose.}}{2\,C^6H^{12}O^6} + \underset{\text{Alizarine.}}{C^{14}H^8O^4}.$$

Il suffit d'épuiser l'alizarine verte desséchée par un dissolvant tel que l'alcool ou la benzine, ou l'huile de pétrole, pour obtenir de l'alizarine jaune, à peu près pure. La solution dans les carbures est agitée avec une lessive étendue de soude et la solution aqueuse d'alizarate est précipitée par un acide.

Avec la garance d'Avignon, cultivée dans des terrains calcaires, cette manière de procéder ne réussit plus. La poudre de garance lavée à l'eau, puis bouillie avec de l'acide sulfurique étendu et lavée de nouveau, c'est-à-dire la *garancine commerciale,* est épuisée par un dissolvant neutre convenable : alcool, éther, sulfure de carbone, pétrole, huile de houille. Par élimination du dissolvant on obtient l'ensemble des pigments mélangés à des résines.

Cet extrait de garance, chauffé à 180° en vase clos avec de l'eau, fournit une dissolution d'alizarine qui cristallise par le refroidissement en longues aiguilles jaunes. On peut aussi le sublimer lentement dans un creuset en porcelaine couvert.

L'alizarine naturelle ainsi isolée est généralement mélangée à plus ou moins de purpurine. La séparation complète de ces deux carbures peut être effectuée en utilisant leur différence de solubilité dans les solutions bouillantes d'alun ou de sulfate d'alumine.

La purpurine forme des solutions rouges fluorescentes, qui ne précipitent pas par refroidissement, tandis que l'alizarine se dissout peu dans une solution bouillante d'alun et se sépare par refroidissement en flocons jaunes. On épuise donc le produit par l'alun bouillant, tant que les liqueurs filtrées après refroidissement offrent une teinte rouge fluorescente. Ces solutions acidulées à l'acide sulfurique déposent des flocons rouges de purpurine.

L'alizarine se laisse séparer de la purpurine au moyen d'une dose limitée de cristaux de soude, insuffisante pour dissoudre les deux produits. La purpurine se dissout de préférence.

L'alizarine sublimée se présente sous la forme de longues aiguilles jaune-rougeâtre.

Cristallisée par évaporation de sa solution dans l'éther aqueux, elle est en paillettes jaunes contenant 3 molécules d'eau de cristallisation.

Elle est à peine soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau à 100° et surtout dans l'eau surchauffée :

A 100°.	100	parties d'eau	dissolvent	0,031	parties d'alizarine.
A 200°.	100	—	—	0,820	—
A 213°.	100	—	—	1,700	—
A 250°.	100	—	—	3,160	—

Elle se dissout assez bien dans l'alcool, l'éther, l'esprit de bois, la benzine et ses homologues, l'acétone, le pétrole, la glycérine, l'acide acétique cristallisable.

Les alcalis caustiques et carbonatés, l'ammoniaque et le carbonate d'ammoniaque, certains sels à réactions alcalines, phosphate, borate de soude, la dissolvent en se colorant. Les solutions dans les alcalis caustiques et l'ammoniaque sont bleues; celles dans les carbonates alcalins sont bleu-violacé.

On reprécipite l'alizarine par neutralisation au moyen d'un acide.

La solution d'alizarine dans la potasse alcoolique offre deux bandes d'absorption, lorsqu'on l'observe au spectroscope. Elles sont situées dans le voisinage de la raie jaune D, l'une à droite et l'autre à gauche.

L'alizarine se sublime au-dessous de 160°.

Chauffée à 200° avec de l'ammoniaque caustique en excès, elle se change en une amide $C^6H^4 : C^2O^2 : C^6H^2 \begin{cases} OH\,(4) \\ AzH^2\,(3) \end{cases}$, que l'acide azoteux transforme en oxyanthraquinone.

Oxydée par le bioxyde de manganèse ou par l'acide arsénique, à froid et en solution dans l'acide sulfurique concentré; elle se change en trioxyanthraquinone (purpurine).

L'acide azotique étendu et bouillant l'oxyde et la dédouble en acides oxalique et phtalique.

L'acide azotique fumant donne de la nitropurpurine, par nitration compliquée d'une oxydation.

L'acide sulfurique monohydraté la dissout sans modification; l'acide fumant à chaud provoque la formation d'un dérivé monosulfoné.

La fusion avec la potasse convertit l'alizarine en acide benzoïque et acide protocatéchique.

L'iodure d'éthyle réagissant sur l'alizarate de sodium à 120° conduit à la diéthylalizarine.

L'anhydride acétique chauffé à 160° avec de l'alizarate donne un dérivé acétylé.

Par l'action de l'acide nitreux sur l'alizarine sèche, il se forme une nitroalizarine.

La poudre de zinc réduit l'alizarine à l'état d'anthracène lorsqu'on chauffe à sec le mélange des deux corps.

Une solution ammoniacale d'alizarine chauffée avec de la poudre de

zinc se réduit en donnant de la désoxyalizarine :

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} C(OH) \\ | \\ CH \end{matrix} \right\rangle C^6H^2(OH)^2.$$

L'alizarine teint les mordants d'alumine, en présence d'un peu de calcaire, en rose ou en rouge à tons bleutés, par suite de la formation de laques à base d'alumine et de chaux; les mordants ferriques donnent des lilas, des violets ou des noirs bleutés très beaux. Avec un mordant d'oxyde de chrome ou formé d'un mélange d'oxydes aluminique et ferrique, on forme du puce ou brun.

Comme produits de substitution de l'alizarine, on a obtenu des dérivés mono, di et tétrachlorés; mono, di et tétrabromés; deux nitroalizarines α et β, dont l'une, la *nitroalizarine* β, est employée dans l'impression pour obtenir des tons orangés solides. Elle se forme par l'action des vapeurs nitreuses sur l'alizarine sèche.

Le produit, qui doit être exempt de ses isomères (acides flavique et isoflavique), est étalé en couches minces et en poudre dans des chambres closes. On y dirige des vapeurs nitreuses jusqu'à ce qu'une prise d'essai se dissolve en jaune-rougeâtre dans une lessive de soude.

On peut aussi mettre l'alizarine sèche et pulvérisée en suspension dans la ligroïne ou la dissoudre dans 20 parties de nitrobenzine et diriger dans le mélange ou la solution un courant d'acide nitreux.

Enfin une solution de 10 parties d'alizarine en poudre dans 100 parties d'acide acétique cristallisable, additionnée de 7 parties d'acide azotique à 7° Baumé, se prend en masse cristalline. Les cristaux sont filtrés, lavés, dissous dans une lessive étendue de potasse, à chaud. Par refroidissement il se sépare des cristaux du sel potassique de nitroalizarine β.

Elle forme des aiguilles orangées, fusibles à 244°.

La *nitroalizarine* α, obtenue par l'action de l'acide azotique concentré sur la diacétyle-alizarine, n'offre que peu d'intérêt.

Bleu d'alizarine. — Sous le nom de bleu d'alizarine ou d'anthracène on désigne une matière colorante bleue, très solide, utilisée en teinture et en impression, formée par l'action de la glycérine sur la nitroalizarine β, sous l'influence de l'acide sulfurique concentré. Cette substance intéressante, découverte par M. Prudhomme, a été étudiée industriellement par Brunck.

La composition du bleu est représentée par la formule $C^{17}H^9AzO^4$; la réaction génératrice serait

$$C^{14}H^7(AzO^2)O^4 + C^3H^8O^3 = 3H^2O + C^{17}H^9AzO^4 + O^2.$$

Les 2 atomes d'oxygène ne se dégagent pas, mais oxydent de la glycérine en donnant des produits secondaires. La constitution du bleu peut être représentée par la formule

$$C^6H^4 : (1.2) : C^2O^2 : (1.2) : C^6 \begin{cases} (6)\ CH = CH \\ (5)\ Az = CH \\ (OH)^2\ (3.4) \end{cases}.$$

On chauffe à 90° un mélange de 2 parties de nitroalizarine 3, 3 parties de glycérine et 10 parties d'acide sulfurique ordinaire.

Lorsque la réaction est terminée, on étend avec de l'eau, on fait bouillir et on filtre bouillant. La solution rouge-brun dépose en flocons bruns une combinaison sulfurique de bleu d'anthracène; celle-ci est lavée.

Le bleu d'anthracène est insoluble dans l'eau; à la faveur des réducteurs alcalins il se transforme en un produit incolore, soluble dans les alcalis. Ces solutions s'oxydent au contact de l'air comme les solutions alcalines d'indigo blanc et laissent déposer le bleu insoluble. On a tiré parti de ce fait pour utiliser la matière colorante en teinture.

Le bleu d'anthracène se combine au bisulfite de sodium et donne

$$C^{17}H^9AzO^4 . 2\,(SO^3NaH).$$

La combinaison avec le bisulfite est soluble en rouge-brun dans l'eau, mais se détruit facilement par la chaleur (70°) ou par l'action des acides ou des alcalis, en laissant précipiter le bleu. Cette circonstance permet de la faire servir dans l'impression des tissus.

Elle s'obtient en laissant digérer pendant plusieurs jours, à la température ordinaire, 100 parties de bleu en pâte à 10-12 pour 100 et 25 parties d'une solution de bisulfite à 30° Baumé et évaporant le tout à une douce chaleur, ou précipitant la matière colorante par le sel marin.

Le bleu d'alizarine est insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool, l'éther et la benzine (à froid); il se dissout mieux dans la benzine bouillante et se sépare par refroidissement sous forme d'aiguilles de couleur brun-violet, fusibles à 270°.

L'acide sulfurique concentré le dissout en se colorant en rouge; l'eau précipite de cette solution de fines aiguilles rouges d'un sulfate; l'ammoniaque et les alcalis caustiques le dissolvent en bleu. Distillé avec de la poudre de zinc, il donne une base tertiaire assez voisine de l'acridine, l'anthraquinoléine

$$C^6H^4 : (1.2) : C^2H^2 : (1.2) : C^6H^2 \begin{cases} (5)\ Az = CH \\ (6)\ CH = CH \end{cases}.$$

que l'oxydation transforme en anthraquinone-quinoléïne

$$C^6H^4 : C^2O^2 : C^6H^2 \begin{cases} Az = CH \\ CH = CH \end{cases}.$$

Les autres dioxyanthraquinones isomères de l'alizarine n'ont que peu d'importance au point de vue pratique; nous nous contenterons d'indiquer leur origine et leurs caractères les plus saillants.

Xanthopurpurine.

Elle se trouve en petites quantités dans la garance d'Alsace, et notamment dans la purpurine commerciale. On la prépare aisément par réduction de la purpurine (trioxyanthraquinone) au moyen de l'acide iodhydrique, d'une solution alcaline de protoxyde d'étain ou d'hypophosphite.

Elle cristallise de sa solution acétique, ou par sublimation, en aiguilles jaunes, fusibles à 263°. Soluble dans l'alcool, l'éther, la benzine; soluble dans les alcalis en rouge. Ces solutions absorbent l'oxygène de l'air, à chaud, avec régénération de purpurine.

Chinizarine.

Se forme par l'action de l'anhydride phtalique sur l'hydroquinone, à chaud, ou du même anhydride sur le phénol monochloré para, en présence de l'acide sulfurique et à chaud.

Lamelles ou aiguilles rouges, fusibles à 192°, se sublime en aiguilles.

Très soluble dans la benzine, soluble en bleu dans les alcalis.

Elle se change en purpurine par oxydation au moyen du bioxyde de manganèse, en solution sulfurique.

Anthrarufine.

Prend naissance par fusion avec la potasse de l'acide anthraquinodisulfonique δ; par l'action de l'acide sulfurique sur l'acide métoxybenzoïque; dans ce dernier cas il se forme en même temps deux autres isomères.

Lamelles dentelées jaune clair, fusibles à 280°.

Insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, l'acide acétique, l'éther et le sulfure de carbone, assez soluble dans la benzine. Presque insoluble dans l'ammoniaque et le carbonate de soude, soluble dans la potasse en rouge, soluble dans l'acide sulfurique, sublimable.

Par fusion avec la potasse elle s'oxyde et se change en oxyanthrarufine.

Chrysacine.

Se forme par fusion avec la potasse du dérivé disulfoné γ de l'anthraquinone.

L'acide azotique en réagissant sur l'aloès fournit un acide, l'acide chrysammique, qui représente le dérivé tétranitré de la chrysacine. Celui-ci, réduit par le sulfhydrate d'ammoniaque ou par le sel d'étain, se change en hydrochrysamide :

$$\underset{\text{Acide chrysammique.}}{C^{14}H^{4}(AzO^{2})^{4}O^{4}}; \quad \underset{\text{Hydrochrysamide.}}{C^{14}H^{4}(AzH^{2})^{4}O^{4}}.$$

L'hydrochrysamide soumise à l'action de l'acide nitreux en solution alcoolique donne la chrysacine $C^{14}H^{6}(OH)^{2}O^{4}$.

Aiguilles rouge-brun, fusibles à 191°, assez solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'acide acétique cristallisable.

Insoluble à froid dans l'ammoniaque; soluble en rouge-orangé dans les alcalis caustiques et dans l'acide sulfurique concentré.

Acide anthraflavique.

Se forme comme premier terme de la fusion avec la potasse de l'acide disulfoné α de l'anthraquinone.

En prolongeant l'expérience, l'acide anthraflavique se convertit en une trioxyanthraquinone, l'anthrapurpurine.

Il accompagne l'anthrarufine dans les produits de l'action de l'acide sulfurique concentré sur l'acide métoxybenzoïque.

Aiguilles jaunes, insolubles dans l'eau, la benzine, le chloroforme, l'éther; plus soluble dans l'alcool chaud et l'acide acétique cristallisable.

Fond au-dessus de 330°, se sublime partiellement; soluble en jaune-orangé dans les alcalis et en vert dans l'acide sulfurique.

Acide isoanthraflavique.

Prend naissance aux dépens de l'acide disulfoné β de l'anthraquinone par fusion avec la potasse. Si la fusion est poussée plus loin, on obtient une trioxyanthraquinone, l'anthrapurpurine.

Longues aiguilles jaunes, contenant une molécule d'eau de cristallisation éliminable à 150°, fusible au-dessus de 330°, sublimable.

Insoluble dans la benzine, le chloroforme, l'éther; plus soluble dans

l'alcool et l'acide acétique cristallisable. Soluble en rouge dans les alcalis, l'eau de chaux et l'eau de baryte.

Dioxyanthraquinone dérivée de l'acide métoxybenzoïque.

L'acide métoxybenzoïque traité par l'acide sulfurique concentré et chaud donne trois dérivés dihydroxylés de l'anthraquinone :

L'acide anthraflavique et l'anthrarufine déjà décrits et le composé en question.

Celui-ci cristallise dans l'alcool aqueux sous forme d'aiguilles fusibles à 290°.

Il se change facilement par oxydation, en présence des alcalis, en isopurpurine; sublimable. Il est assez soluble dans l'alcool, l'acide acétique cristallisable, le chloroforme, l'éther, la benzine. Soluble dans les alcalis en jaune, dans l'acide sulfurique en jaune-brun.

Acide franguliqne.

Se forme par dédoublement d'un glucoside naturel, la franguline, sous l'influence des solutions acides bouillantes :

$$C^{22}H^{26}O^{10} = C^{14}H^{8}O^{4} + C^{6}H^{12}O^{6}.$$

Aiguilles jaune-orangé, contenant 1,5 molécule d'eau éliminable entièrement à 180°. Fusible à 253°; sublimable. Assez soluble dans l'alcool; soluble en rouge-cerise dans les alcalis.

Isoalizarine.

Rochleder a signalé dans la garancine (garance lavée bouillie avec les acides) une matière colorante isomère de l'alizarine et qui s'en distingue par sa solubilité dans l'eau de baryte.

Tous les dérivés dihydroxylés de l'anthraquinone fournissent de l'anthracène lorsqu'on les chauffe avec un excès de poudre de zinc.

La plupart sont susceptibles de s'oxyder par fusion avec la potasse et de se changer en dérivés trihydroxylés.

3° DÉRIVÉS TRIHYDROXYLÉS DE L'ANTHRAQUINONE, $C^{14}H^{5}(OH)^{3}O^{2}$.

On connaît plusieurs dérivés trihydroxylés de l'anthraquinone : la purpurine ordinaire, l'anthrapurpurine ou isopurpurine, la flavopurpurine, rychrysacine ou oxyanthrarufine, l'anthragallol. Les trois premiers

ont utilisés dans la teinture et l'impression des tissus, en raison des belles laques rouges qu'ils sont susceptibles de former avec l'alumine. Ils offrent par conséquent un interêt particulier.

Purpurine ordinaire. $C^6H^4 : C^2O^2 : C^6H(OH)^5$ (1.4.6).

La purpurine se trouve toute formée dans la racine de garance, où elle accompagne l'alizarine.

Dans la racine fraiche elle est à l'état de glucoside facilement dédoublable ou de dérivé carboxylique $C^{14}H^4(OH)^5O^2 . CO^2H$.

Dans la garancine, au contraire, qui a subi une ébullition prolongée avec de l'acide sulfurique étendu, on ne trouve qu'un mélange d'alizarine et de purpurine. Les glucosides ont, en effet, été dédoublés et le dérivé carboxylique (pseudopurpurine) s'est scindé en acide carbonique et en purpurine :

$$C^{14}H^4(OH)^5 . O^2 . CO^2H = CO^2 + C^{14}H^5(OH)^5O^2.$$

Les extraits de garancine ne renferment donc que de l'alizarine et de la purpurine, tandis que les extraits de garance fraiche préparés par le procédé E. Kopp contiennent en outre de la pseudopurpurine.

Nous avons vu plus haut comment on peut séparer l'alizarine de la purpurine dans un extrait de garance. On utilise la solubilité de la purpurine dans les solutions bouillantes d'alun ou de sulfate d'alumine.

Les liquides, filtrés après refroidissement, sont additionnés d'acide sulfurique, qui reprécipite la purpurine entrée en solution.

La purpurine a comme acide des affinités plus prononcées que l'alizarine. En traitant l'extrait de garancine par une quantité limitée d'une solution étendue de soude caustique, insuffisante pour dissoudre le tout et en maintenant pendant quelque temps à l'ébullition, puis filtrant, le résidu se compose d'alizarine, encore mélangée ou non à de la purpurine. En employant une quantité convenable d'alcali, on arrive à une séparation à peu près complète.

Au lieu de procéder ainsi, on peut dissoudre la totalité du produit dans la lessive de soude et saturer le liquide par un excès d'acide carbonique. L'alizarine se dépose seule.

La purpurine commerciale de E. Kopp (mélange de purpurine et de pseudopurpurine) étant chauffée en tube scellé, à 200°, avec une proportion convenable d'alcool fort, se dissout. Par le refroidissement il se sépare de longues et belles aiguilles de purpurine.

Dans ces conditions, *la pseudopurpurine* est convertie en purpurine

par perte de CO^2. La purpurine se forme synthétiquement par l'oxydation de certains dérivés dihydroxylés de l'anthraquinone, alizarine, chinizarine, xanthopurpurine :

$$C^{14}H^6(OH)^2O^2 + O = C^{14}H^5(OH)^3O^3.$$

On chauffe à 160° une solution de 1 partie d'alizarine dans 8 à 10 parties d'acide sulfurique concentré, additionnée de 1 partie de peroxyde de manganèse.

Avec certains tours de main qui restent un secret de fabrication on peut par cette méthode, découverte par M. de Lalande, arriver à une transformation théorique de l'alizarine en purpurine. La chinizarine se comporte comme l'alizarine, ce qui permet de fixer la position du 3′ hydroxyle qui s'ajoute à la molécule.

Nous avons déjà vu que les solutions alcalines de xanthopurpurine absorbent l'oxygène de l'air et se convertissent en solutions de purpurine.

La purpurine cristallise dans l'alcool aqueux avec 1 molécule d'eau, sous forme de longues aiguilles de couleur orangée. Dans l'alcool absolu, elle cristallise en aiguilles rouges et anhydres.

Par sublimation ménagée on l'obtient sous forme de cristaux rouges penniformes.

Elle fond à 253°.

Elle se dissout très peu dans l'eau bouillante; elle est soluble en jaune dans l'alcool, dans l'éther, le sulfure de carbone, la benzine et l'acide acétique cristallisable bouillants.

Ces solutions offrent deux bandes d'absorption : l'une est située sur la raie F, l'autre sur la raie E (vers le rouge). La solution sulfurique, qui est rouge, offre une troisième bande d'absorption dans le jaune.

L'ammoniaque, les alcalis caustiques et carbonatés dissolvent la purpurine en donnant des liqueurs colorées en rouge foncé; celles-ci présentent deux bandes d'absorption dans le vert.

L'eau de chaux et l'eau de baryte ne la dissolvent pas; il se forme des laques insolubles de couleur rouge-pourpré.

Bouillie avec une solution d'alun ou de sulfate d'alumine, la purpurine se dissout en proportions sensibles, forme une liqueur rouge-orangé fortement fluorescente, qui laisse déposer par refroidissement un mélange de purpurine et de laque alumineuse; la séparation de la purpurine est plus complète si on acidule le liquide avec de l'acide sulfurique. La solution alunique présente, à l'examen spectroscopique, les mêmes bandes d'absorption que les solutions alcooliques.

La purpurine forme avec l'alumine hydratée une laque rouge; elle teint les tissus chargés de mordant d'alumine en rouge vif, avec une

nuance un peu orangée, bien distincte de celle que donne l'alizarine. L'acide azotique étendu et chaud l'oxyde et la transforme en acide phtalique.

Le zinc en poudre chauffé avec la purpurine la transforme en anthracène.

Les réducteurs alcalins, hydrate stanneux dissous dans une lessive de soude, hypophosphite de soude alcalin, lui enlèvent 1 atome d'oxygène en donnant une dioxyanthraquinone, la xanthropurpurine.

Une solution de purpurine dans la soude caustique étant abandonnée au contact de l'air finit par se décolorer. Dans les mêmes conditions, l'alizarine n'est pas détruite. On peut ainsi déceler la présence de traces d'alizarine dans la purpurine en acidulant le liquide modifié, agitant avec de l'éther et recherchant l'alizarine dans la solution éthérée au moyen du spectroscope. Ce procédé permet de reconnaître $0^{gr},00005$ d'alizarine dans 5 milligrammes de purpurine à 1 pour 100 d'alizarine.

La purpurine et la pseudopurpurine chauffées avec une solution aqueuse d'ammoniaque caustique à 150° se transforment en une amide de formule $\underset{(1)}{C^6H^4} : C^2O^2 : \underset{(1.3)}{C^6H(AzH^2)} . (OH)^2$, cristallisable en aiguilles brun-rouge, à éclat métallique, solubles dans l'eau chaude et dans l'alcool avec une couleur rouge.

La purpurine joue un rôle important dans la garance. Sa présence modifie les teintes données par l'alizarine et, suivant le but poursuivi, on emploie de préférence des préparations où domine l'alizarine ou d'autres qui contiennent un excès de purpurine.

Pseudopurpurine, $C^{14}H^4(OH)^3O^2.CO^2H$.

Ce produit forme la majeure partie de la purpurine commerciale de Kopp. Pour le purifier, on épuise celle-ci à froid par une solution de carbonate de soude. On précipite par un acide et on épuise le précipité par l'alcool froid, qui dissout de préférence la purpurine. Elle forme des lamelles rouges, fusibles à 218°. Insoluble dans l'eau et l'alcool froid, elle se dissout dans la benzine et le chloroforme, à l'ébullition.

Bouillie avec de l'eau ou mieux avec de l'alcool, elle perd de l'acide carbonique et se change en purpurine.

Les carbonates alcalins la dissolvent en rouge-orangé. Avec les carbonates alcalino-terreux elle fournit des laques insolubles.

Elle teint en rouge-jaunâtre les mordants d'alumine, qui perdent beaucoup au savonnage.

Anthrapurpurine ou isopurpurine, $C^{14}H^{5}(OH)^{3}.O^{2}$.

Se forme par fusion avec la soude de l'acide β-disulfoné de l'anthraquinone, ou en chauffant à 135° 1 partie d'acide isoanthraflavique avec 10 parties d'hydrate de potasse et 5 parties d'eau.

Elle cristallise dans l'alcool en longues aiguilles orangées, fusibles au-dessus de 330°.

Peu soluble dans l'eau bouillante, dans l'éther et le chloroforme, insoluble dans la benzine, soluble dans l'alcool bouillant.

L'acide sulfurique la dissout en se colorant en rouge-brun; si l'acide sulfurique contient des vapeurs nitreuses, la coloration de la solution est rouge-violet.

Vers 170° elle se sublime en cristaux rhombiques durs.

Les alcalis la dissolvent en violet. La liqueur offre les deux bandes d'absorption des solutions alcalines d'alizarine. L'eau de baryte la dissout difficilement en donnant une liqueur violette.

L'acide azotique bouillant ne fournit pas d'acide phtalique.

En teinture et en impression l'isopurpurine donne des nuances rappelant celles de la purpurine. Son emploi a pu être généralisé en faisant intervenir les corps gras modifiés par l'acide sulfurique, qui communiquent aux laques plus d'éclat et de résistance.

Flavopurpurine, $C^{14}H^{4}(OH)^{3}O^{2}$.

Se forme en fondant avec la potasse l'acide α-disulfoné de l'anthraquinone ou l'acide anthraflavique.

Elle cristallise dans l'alcool en aiguilles jaune d'or. Fond au-dessus de 330° et se sublime en aiguilles comme l'alizarine.

Peu soluble dans l'eau bouillante et dans l'éther, soluble dans l'alcool froid. Soluble en rouge-pourpré dans la potasse caustique. La liqueur alcaline offre deux bandes d'absorption un peu plus éloignées du rouge que celles de l'alizarine et une large bande dans le bleu.

L'ammoniaque et le carbonate de soude la dissolvent en rouge-jaunâtre. Avec l'hydrate de baryte elle donne des solutions violettes peu chargées. Elle se dissout en rouge-violacé dans l'acide sulfurique et en rouge-brun dans l'acide sulfurique nitreux.

Oxychrysacine ou oxyanthrarufine, $C^{14}H^{5}(OH)^{3}.O^{2}$.

Se forme, par fusion avec la potasse, de la chrysacine, de l'anthrarufine ou des dérivés disulfonés γ et de l'anthraquinone.

Se sublime en aiguilles rougeâtres.

Soluble en violet dans la potasse caustique étendue et en bleu dans la potasse concentrée.

Avec l'eau de baryte elle forme une laque bleue insoluble.

Sa solution alcoolique additionnée d'alun ne donne pas de raies d'absorption.

Sa solution sulfurique présente deux raies ou bandes lavées dans le vert et entre le vert et le bleu.

Elle teint les mordants.

Anthragallol, $C^6H^4 : C^2O^2 : C^6H(OH^3)$ (3.4.5).

On chauffe pendant deux heures à 70° et finalement à 125° un mélange de 1 partie d'acide gallique, 2 parties d'acide benzoïque et 20 parties d'acide sulfurique. On précipite par l'eau, on lave et on épuise la masse par l'alcool.

La réaction se fait d'après l'équation

$$C^7H^6O^5 + C^7H^6O^2 = C^{14}H^8O^5 + 2H^2O.$$

On peut aussi chauffer avec l'acide sulfurique un mélange de pyrogallol et d'anhydride phtalique :

$$C^6H^6O^3 + C^8H^4O^3 = H^2O + C^{14}H^8O^5.$$

L'anthragallol se sublime sans fondre à 290°, sous forme d'aiguilles rouge-orangé très peu solubles dans le chloroforme et le sulfure de carbone, solubles en jaune-brunâtre dans l'alcool, l'éther et l'acide acétique.

Il est soluble en vert dans les alcalis.

L'oxydation par l'acide azotique le convertit en acide phtalique.

4° DÉRIVÉS TÉTRAHYDROXYLÉS DE L'ANTHRAQUINONE OU TÉTROXYANTHRAQUINONES.

On en connaît trois modifications :

L'*oxypurpurine*, formée en chauffant la purpurine à 240° avec de l'hydrate de potasse.

L'*anthrachrysone*, obtenue en chauffant à 130° 1 partie d'acide métadioxybenzoïque symétrique avec 4 parties d'acide sulfurique.

La *rufiopine*, formée par décomposition des acides opianique et hémipinique sous l'influence d'un excès d'acide sulfurique concentré, à 180° :

$$2(C^{10}H^{10}O^6) + 6SO^4H^2$$
$$= C^{14}H^8O^6 + 4(SO^4 . CH^3 . H) + 2CO^2 + 2SO^2 + 4H^2O.$$

5° DÉRIVÉS HEXAHYDROXYLÉS DE L'ANTHRACÈNE.

Acide rufigallique.

En chauffant l'acide gallique avec de l'acide sulfurique concentré, à 100°, on a

$$2\,\text{Є}^7\text{H}^6\text{Θ}^5 = \text{Є}^{14}\text{H}^8\text{Θ}^8 + 2\,\text{H}^2\text{Θ}.$$

L'acide rufigallique cristallise par sublimation en prismes rouges. Il est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et l'éther; soluble en violet dans la potasse étendue et en bleu dans la potasse concentrée; avec l'eau de baryte il donne un sel bleu insoluble. L'acide sulfurique le dissout en rouge. L'acide azotique le transforme en acides oxalique et carbonique sans production d'acide phtalique.

Distillé avec un excès de poudre de zinc, il donne de l'anthracène.

L'amalgame de sodium le réduit à l'état d'alizarine.

Carbures homologues de l'anthracène.

Pour l'anthracène, l'homologie normale, $\text{Є}^{14}\text{H}^{10} + x\text{Є}\text{H}^2$, peut résulter de la substitution de radicaux alcooliques $\text{Є}^n\text{H}^{2n+1}$ à H, soit dans les groupes moyens ЄH, soit dans les noyaux benziniques $\text{Є}^6\text{H}^4$. On a, d'après cela,

$$[1] \qquad \text{C}^6\text{H}^4 \begin{matrix} \diagup \text{CR} \diagdown \\ | \\ \diagdown \text{ЄH} \diagup \end{matrix} \text{C}^6\text{H}^6 \qquad \text{ou} \qquad \text{Є}^6\text{H}^4 \begin{matrix} \diagup \text{ЄH} \diagdown \\ | \\ \diagdown \text{ЄH} \diagup \end{matrix} \text{C}^6\text{H}^5\text{R}. \qquad [2]$$

Les composés du premier genre prennent naissance par les réactions suivantes :

$$\underset{\text{Anthraquinone.}}{\text{C}^6\text{H}^4 : \text{Є}^2\text{Θ}^2 : \text{Є}^6\text{H}^4} + \text{H}^6 = \text{Є}^6\text{H}^4 : \underset{\text{Hydranthranol.}}{\text{C}^2\text{H}^3(\text{ΘH}) : \text{C}^6\text{H}^4} + \text{H}^2\text{O},$$

$$\text{Є}^6\text{H}^4 : \text{C}^2\text{H}^3(\text{ΘH}) : \text{Є}^6\text{H}^4 + \text{IR} + \text{KOH}$$
$$= \text{IK} + \text{H}^2\text{O} + \text{Є}^6\text{H}^4 : \text{C}^2\text{H}^3(\text{ΘR}) : \text{Є}^6\text{H}^6,$$

$$\text{C}^6\text{H}^4 : \text{C}^2\text{H}^3.\text{RΘ} : \text{Є}^6\text{H}^4 = \text{H}^2\text{Θ} + \text{Є}^6\text{H}^4 : \text{C}^2\text{HR} : \text{Є}^6\text{H}^4.$$

Cette dernière transformation a lieu par l'ébullition de l'hydranthranol modifié par introduction du radical R avec de l'acide chlorhydrique et de l'alcool.

Les carbures $\text{C}^6\text{H}^4 : \text{C}^2\text{HR} : \text{C}^6\text{H}^4$ s'unissent à l'acide picrique en donnant des composés cristallisables pouvant servir à les caractériser.

Méthylanthracène, $\text{C}^6\text{H}^4 : \text{C}^2\text{H}^2 : \text{C}^6\text{H}^3.\text{ЄH}^3$. — Le méthyle peut être en

position 3 ou 4, les liens de $C^6H^3 . CH^3$ avec C^2H^2 étant 1 et 2. Des deux modifications prévues on n'en connaît qu'une seule. Elle cristallise en lamelles jaunes, fusibles à 190°, et s'unit à l'acide picrique pour former des aiguilles rouge foncé.

L'acide nitrique convertit ce carbure en une méthylanthraquinone dont l'acide chrysophanique représente le dérivé dihydroxylé et l'émodine le dérivé trihydroxylé[1]. Ces deux matières colorantes étant réduites par la poudre de zinc donnent en effet du méthylanthracène.

Diméthylanthracène, $C^{14}H^8(CH^3)^2$. — Lamelles brillantes, fusibles à 225°.

Fluoranthène ou Idrile $C^{15}H^{10}$. — Pyrène $C^{16}H^{10}$. — Chrysène $C^{18}H^{12}$.

Ces trois carbures ont été extraits des portions du goudron de houille passant au-dessus de 360°. Le fluoranthène et le pyrène distillent en premier lieu. On les sépare approximativement par fractionnement sous pression réduite à 60 millimètres. Le fluoranthène bout dans ces conditions à 250°, le pyrène à 260°. On achève la purification par cristallisations fractionnées de leurs combinaisons picriques dans l'alcool.

Les portions qui distillent en dernier lieu contiennent surtout du pyrène et du chrysène. On enlève le pyrène en lavant au sulfure de carbone froid et on achève la séparation en faisant cristalliser le chrysène dans le toluène bouillant ou par cristallisations fractionnées des combinaisons picriques des deux derniers carbures.

Le pyrène et le fluoranthène se trouvent aussi dans les dépôts provenant de la distillation et du grillage des minerais de mercure à Idria.

Fluoranthène, $\begin{matrix} C^6H^4 \diagdown \\ | \quad\quad\quad \diagup CH \diagdown \\ C^6H^3 \diagdown CH = CH \end{matrix}$. — Lames ou aiguilles fusibles à 110°, très solubles dans l'alcool chaud, l'éther et le sulfure de carbone. Se dissout dans l'acide sulfurique concentré avec une couleur bleue. La combinaison picrique fond à 182° et cristallise en aiguilles jaune-rougeâtre.

L'acide azotique le convertit en dérivé trinitré ; l'acide chromique donne un oxyfluoranthène $C^{15}H^8O^2$, qu'une oxydation plus avancée

1. L'acide chrysophanique $C^{14}H^5(CH^3)O^2 . (OH)^2$ se trouve dans la racine de rhubarbe, les feuilles de séné et le lichen connu sous le nom de *Parmelia parietina*. Il cristallise en aiguilles jaunes, fusibles à 162° et sublimables.

L'émodine $C^{14}H^4(CH^3)O^2 . (OH)^3$ accompagne l'acide chrysophanique dans la racine de rhubarbe et se rencontre dans l'écorce de bois de bourdaine. Elle se présente sous la forme de cristaux rouge-orangé, fusibles entre 245 et 250°.

transforme en acide carbonique et en un acide

$$\mathrm{C}^{14}\mathrm{H}^{8}\mathrm{O}^{3} = \begin{matrix} \mathrm{C}^{6}\mathrm{H}^{4} \diagdown \\ | \\ \mathrm{C}^{6}\mathrm{H}^{3} \diagdown \end{matrix} \begin{matrix} \mathrm{CO} \\ \\ \mathrm{CO}^{2}\mathrm{H} \end{matrix} .$$

Pyrène. — Lamelles incolores, fusibles à 148°. Peu soluble dans l'alcool chaud; soluble dans la benzine et le sulfure de carbone. L'acide sulfurique le dissout en brun. Sa combinaison picrique cristallise dans l'alcool en longues aiguilles, fusibles à 222°. L'acide chromique le change en oxypyrène $\mathrm{C}^{16}\mathrm{H}^{8}\mathrm{O}^{2}$.

Chrysène. $\mathrm{C}^{18}\mathrm{H}^{12}$. — A l'état de pureté, le chrysène cristallise sous forme d'écailles ou d'octaèdres rhombiques aplatis, parfaitement incolores et doués d'une fluorescence violette très marquée. Ordinairement il est coloré en jaune, par suite de la présence d'un pigment étranger qui l'accompagne avec persistance et qu'on n'arrive à éliminer qu'en le détruisant par ébullition avec de l'alcool additionné d'un peu d'acide nitrique. Il fond à 250° et bout vers 436°. Très peu soluble dans l'alcool, l'éther et le sulfure de carbone, il se dissout mieux dans l'acide acétique cristallisable, la benzine, le toluène et le xylène bouillants.

100 p. d'alcool absolu à 16° dissolvent		. . . . .	0,097
—	bouillant	—	0,17
100 toluène	à 18°	—	0,24
—	à 100°	—	5,57

Il forme un picrate (en solution benzinique) cristallisable en longues aiguilles rouges, que l'alcool dédouble, à moins qu'il ne contienne un excès d'acide picrique.

L'acide chromique en solution acétique l'oxyde et le convertit en chrysoquinone $\mathrm{C}^{18}\mathrm{H}^{10}\mathrm{O}^{2}$, cristallisable en aiguilles rouges, fusibles à 235° et solubles dans l'acide sulfurique en bleu. La chrysoquinone s'unit au bisulfite de sodium, se convertit en hydrochrysoquinone sous l'influence de l'acide sulfureux en solution aqueuse concentrée et chaude. Distillée avec de la chaux sodée, elle donne de la phénylnaphtaline.

La constitution du chrysène peut être représentée par la formule

$$\begin{matrix} \mathrm{C}^{6}\mathrm{H}^{4} . \mathrm{CH} \\ | \qquad \| \\ \mathrm{C}^{10}\mathrm{H}^{6} . \mathrm{CH} \end{matrix} ,$$

rappelant celle du phénanthrène

$$\begin{matrix} \mathrm{C}^{6}\mathrm{H}^{4} . \mathrm{CH} \\ | \qquad \| \\ \mathrm{C}^{6}\mathrm{H}^{4} . \mathrm{CH} \end{matrix} .$$

L'oxychrysène serait

$$\begin{array}{l} C^6H^4.CO\diagdown \\ | \\ C^{10}H^6.CO\diagup \end{array};$$

l'hydrochrysoquinone serait

$$\begin{array}{l} C^6H^4.C(OH) \\ | \qquad\quad \| \\ C^{10}H^6.C(OH) \end{array}.$$

Avec la chaux sodée on aurait

$$\begin{array}{l} C^6H^4.CO\diagdown \\ | \\ C^{10}H^6.CO\diagup \end{array} + 2H^2O = \begin{array}{l} C^6H^5 \\ | \\ C^{10}H^7 \end{array} + 2CO^2 + H^2.$$

Cette constitution découle du mode de synthèse du chrysène :

1° Le chlorure de l'acide phénylacétique $C^6H^5.CH^2.COCl$ réagit sur la naphtaline, en présence du chlorure d'aluminium et donne

$$C^6H^5.CH^2.CO.C^{10}H^7,$$

que l'acide iodhydrique et le phosphore changent en carbure

$$C^6H^5.CH^2.CH^2.C^{10}H^7.$$

2° Le carbure précédent soumis en vapeur à l'action de la chaleur rouge perd H^4 et donne

$$\begin{array}{l} C^6H^4-CH \\ | \qquad\quad \| \\ C^{10}H^6-CH \end{array}.$$

Rétène, $C^{18}H^{16}$. — On donne le nom de *rétène* à un carbure cristallisable en feuillets nacrés, fusible à 98°, bouillant vers 390°, facilement entraînable par la vapeur d'eau, assez soluble dans l'alcool chaud et dans la benzine, formant avec l'acide picrique une combinaison cristallisable en aiguilles jaune-orangé, fusibles à 123°.

Il se trouve dans les goudrons obtenus par la distillation des bois résineux. Par oxydation avec l'acide chromique, il donne de l'acide phtalique, de l'acide acétique et un composé jaune-orangé $C^{16}H^{14}O^2$, cristallisable en aiguilles jaune-orangé, sublimables et fusibles à 194°.

Picène, $C^{22}H^{14}$. — Feuillets à fluorescence bleue, fusibles à 338°, bouillant vers 519°. Très peu soluble dans la plupart des dissolvants neutres. Soluble en vert dans l'acide sulfurique. Se rencontre dans les résidus de pétrole et le goudron de lignite.

CHAPITRE XII

SÉRIE TÉRÉBÉNIQUE.

Sous le nom de *Composés térébéniques* on réunit un certain nombre de carbures d'hydrogène répondant à la formule $C^{10}H^{16}$ ou à un multiple simple de cette formule, ainsi que les dérivés de ces carbures.

Les carbures térébéniques se divisent en :

1° Carbures de formule $C^{10}H^{16}$;

2° Carbures polymères.

Les premiers sont de beaucoup les plus nombreux et les plus importants. Ils se partagent en deux groupes bien distincts, savoir :

1° Les terpènes liquides;

2° Les camphènes solides.

Les terpènes liquides, $C^{10}H^{16}$, se rencontrent dans un grand nombre d'essences naturelles, en mélange avec d'autres produits, tels que des résines solides tenues en dissolution ou des liquides oxygénés (aldéhydes, etc.). C'est ainsi que les exsudations visqueuses ou demi-fluides fournies par les Conifères, et appelées *térébenthines*, se laissent partager par une distillation convenablement dirigée en une essence liquide exclusivement formée par un ou plusieurs terpènes, et en une masse résineuse solide dite *colophane*.

Térébenthines.

Les térébenthines livrées au commerce ou à l'industrie s'écoulent des troncs des arbres de la famille des Conifères, naturellement ou à la suite de lésions artificielles. Leur consistance est épaisse, visqueuse; leur odeur rappelle celle de l'essence dite de térébenthine.

Elles se composent de résines acides, tenues en dissolution dans les carbures térébéniques. On en distingue plusieurs variétés, suivant l'espèce végétale ou le lieu de production. Les principales sont :

La térébenthine de Bordeaux extraite du pin maritime (*Pinus maritima*), provenant des Landes et de la Sologne; les térébenthines de Strasbourg et d'Alsace, fournies par l'*Abies pectinata;* les térébenthines de Venise, d'Illyrie, de Suisse, exsudées par le mélèze; les térébenthines anglaises et d'Amérique, fournies par le *Pinus australis;* la térébenthine du Nord, fournie par le *Pinus sylvestris.*

Le mode d'extraction est en général fort simple et consiste à recueillir le liquide épais et résineux qui s'écoule à la suite d'incisions plus ou moins profondes pratiquées à la base de l'arbre, puis à filtrer le produit. Ainsi, en Sologne, on choisit les arbres dont l'âge dépasse vingt-cinq ans et on enlève l'écorce du côté du sud et de l'est sur le quart de la circonférence environ et jusqu'à une hauteur de 70 centimètres au-dessus du sol, en ayant soin de ne pas attaquer le vif. Ce travail se fait vers la fin de janvier et se continue jusque vers le 10 février. Pendant le mois d'avril on enlève au ras de terre, dans la partie écorcée, un copeau de 11 centimètres de longueur sur 10 à 12 millimètres d'épaisseur. La sécrétion, qui ne tarde pas à s'écouler, est reçue dans une cavité creusée en terre ou dans une racine saillante ou encore dans des pots de terre fixés à l'arbre par des fils métalliques. L'incision se renouvelle tous les dix jours et l'exploitation dure jusqu'au mois d'octobre. Elle peut être reproduite sur le même arbre chaque année pendant soixante à quatre-vingts ans.

La gomme brute, souillée de terre et de débris végétaux, est fondue ou fluidifiée dans une chaudière et filtrée à travers un lit de paille. Par distillation elle donne environ le quart de son poids d'essence et un résidu solide, résineux, connu sous le nom d'*arcanson* ou de *colophane.* A cet effet, la térébenthine est introduite dans un alambic et distillée doucement à feu nu. Il est plus avantageux d'opérer à l'aide d'un courant de vapeur d'eau.

Les térébenthines de Bordeaux et de Suisse sont lévogyres et fournissent des essences lévogyres.

La térébenthine du *Pinus australis* dévie à droite et donne une essence dextrogyre. Vu la facilité avec laquelle les carbures térébéniques s'altèrent et se modifient sous l'influence de la chaleur aidée du concours de certains agents chimiques, il est utile, comme l'a montré M. Berthelot, de distiller les térébenthines dans le vide, à basse température, 60 à 80°, après avoir préalablement saturé les acides libres qu'elles renferment au moyen d'un mélange de carbonates de potasse et de chaux. On arrive ainsi à isoler les carbures avec leurs caractères naturels.

La térébenthine française (*Pinus maritima*) fournit du *térébenthène*, carbure lévogyre ($[\alpha]_j = -42^\circ,36$, $[\alpha]_D = -40^\circ,32$), bouillant à 156°,5; densité à 16° = 0,864.

Les térébenthines anglaise et d'Amérique (*Pinus australis*) donnent l'*australène*, carbure dextrogyre ($[\alpha]_j = +18^\circ,9$), bouillant à 156°.

L'essence de térébenthine russe extraite du *Pinus sylvestris* et *Ledebourii* contient, d'après Tilden, trois carbures térébéniques. L'un bout à 156° et offre un pouvoir rotatoire dextrogyre égal à $+23^\circ,3$ se rapprochant beaucoup de celui de l'australène; le second bout à 171° et dévie également à droite ($[\alpha]_D = +17^\circ$); le troisième bout entre 171 et 175°.

Suivant Flawitsky, le carbure dextrogyre contenu dans l'essence russe bout à 156°,5; son pouvoir rotatoire serait double de celui de l'australène et égal, mais en sens inverse, à celui du térébenthène ordinaire, ($[\alpha]_D = +32^\circ,4$, $[\alpha]_j = +40^\circ,29$); densité à $0^\circ = 0,8746$; densité à $16^\circ = 0,862,1$.

TERPÈNES.

Les terpènes de diverses origines se distinguent les uns des autres principalement par leurs caractères physiques, odeur, point d'ébullition variant de 150 à 180°, et surtout par leur action sur la lumière polarisée. Les uns dévient à droite, d'autres à gauche; quelques-uns sont inactifs.

Les divers terpènes se laissent ramener par l'action de la chaleur ou mieux de petites quantités d'acide sulfurique à un seul et même carbure isomère et solide, le camphène inactif (ancien térébène). Ce résultat tend à établir que l'isomérie des terpènes est plutôt une isomérie physique qu'une isomérie de position.

En enlevant aux terpènes ainsi qu'au camphène inactif 2 atomes d'hydrogène par des agents oxydants ou déshydrogénants convenablement choisis, on obtient du cymène $C^{10}H^{14}$ ou méthylpropylbenzine para. Les terpènes doivent donc être envisagés comme des dihydrures du cymène, pour lesquels la théorie ne permet d'admettre que trois modifications de position :

$$\begin{array}{ccccccc} 2 & . & 3; & 2 & . & 5; & 2 & . & 6 \\ H & & H & H & & H & H & & H \end{array}$$

La transformation des terpènes en acides toluylique et téréphtalique sous l'influence oxydante de l'acide nitrique étendu rattache aussi très nettement les carbures térébéniques à la benzine.

Térébenthine ordinaire ou terpène lévogyre de la térébenthine française ou de Bordeaux.

L'histoire chimique de ce carbure a été particulièrement développée, grâce à des recherches multiples. Nous le prendrons comme type des carbures térébéniques. La térébenthine dite *de Bordeaux* se récolte surtout dans les Landes, durant certaines périodes de l'année, et s'écoule à la suite d'incisions convenablement pratiquées à la partie inférieure des Pins maritimes. Elle se présente sous la forme d'une masse jaunâtre, épaisse et visqueuse, douée d'une odeur spéciale. Pour en extraire l'essence qu'elle contient et la séparer des résines solides tenues en dissolution dans cette essence, sans faire subir d'altération à celle-ci, il est nécessaire, comme on l'a dit plus haut, de distiller dans le vide à basse température (60 à 80°), après avoir préalablement saturé les acides libres (acides formique, acétique, etc.) avec une dose convenable de carbonate de potasse. Industriellement la séparation s'effectue en distillant la térébenthine avec de l'eau dans des alambics chauffés à feu nu ou à la vapeur.

L'essence de térébenthine française (*Pinus maritima*), l'essence allemande (*Pinus sylvestris* et *Abies excelsa*), l'essence vénitienne (*Larix europæa*) constituent un liquide incolore, réfringent, d'une odeur spéciale, caractéristique. Densité à 16° = 0,864. Point d'ébullition, 156°,5. Pouvoir rotatoire lévogyre : $(\alpha)_j = -42°,36$; $(\alpha)_n = -40,32$.

Le pouvoir rotatoire moléculaire de la vapeur de térébenthine est égal à celui du liquide supposé à la même température : indice de réfraction à 25° et pour la raie D = 1,46.

Le térébenthène est insoluble dans l'eau, soluble en toutes proportions dans l'éther et dans l'alcool absolu; soluble dans 7 parties d'alcool à 92° centésimaux.

Il dissout le soufre, le phosphore, le caoutchouc et les résines.

Sous diverses influences il subit des modifications qui tantôt n'altèrent que ses propriétés physiques sans toucher au poids moléculaire, et tantôt au contraire doivent être envisagées comme la suite d'une condensation ou polymérisation. Nous envisagerons à ce point de vue l'influence des agents physiques et celle des agents chimiques.

Transformations dues à la chaleur. — L'essence de térébenthine peut être maintenue pendant plusieurs jours à l'ébullition, à la pression ordinaire, sans subir d'altération, pourvu que l'on opère à l'abri du contact de l'air. Chauffée entre 250 et 300° en tubes scellés, elle se convertit en un mélange de deux carbures, dont l'un, liquide, bout à 177° et constitue un isomère (isotérébenthène); le second, visqueux, bout vers 400° et représente un *polymère* de formule $C^{20}H^{32}$.

L'isotérébenthène possède une odeur d'essence de citron bien caractérisée. Son pouvoir rotatoire est lévogyre, qu'il soit obtenu avec le térébenthène ordinaire lévogyre ou avec l'australène dextrogyre. $(\alpha)_D = -9^\circ,17$ pour l'isotérébenthène dérivé de l'essence de térébenthine de Bordeaux.

Un effet analogue se produit lorsqu'on chauffe le térébenthène entre 100 et 150° en présence de certains corps qui ne paraissent pas agir chimiquement : brique pilée, acides organiques, chlorures et fluorures terreux.

Transformations dues aux agents chimiques. — L'acide sulfurique concentré, le fluorure de bore, le chlorure d'antimoine ($SbCl^3$), l'iode, l'iodure de cyanogène, etc., provoquent des transformations isomériques et des polymérisations du térébenthène.

Si l'on agite l'essence de térébenthine rectifiée et bien refroidie avec 1/20 environ de son poids d'acide sulfurique concentré, il se produit une réaction assez vive, accompagnée d'un notable dégagement de chaleur. Après 24 heures de repos, la masse se scinde en deux couches : l'inférieure est formée par l'acide fortement coloré en brun ; la couche supérieure contient les isomères et les polymères engendrés, ainsi que du cymène résultant d'une action oxydante secondaire :

$$C^{10}H^{16} + SO^4H^2 = C^{10}H^{14} + H^2O + SO^2.$$

La couche supérieure, soumise à la distillation jusqu'à 250°, fournit un liquide mobile, en même temps qu'il se dégage de l'eau et de l'acide sulfureux. Le résidu épais se compose de ditérébène ou colophène et de polymères supérieurs mal définis.

Le liquide distillé au-dessous de 250° est repris à plusieurs fois par l'acide sulfurique concentré (1/20 environ), jusqu'à disparition complète de tout pouvoir rotatoire. Le produit, lavé à la soude, séché et rectifié par fractionnement, donne : 1° un carbure liquide inactif, bouillant à 156°, auquel Deville a donné le nom de *térébène*, dont la composition et le poids moléculaire se confondent avec ceux du térébenthène ; 2° du cymène $C^{10}H^{14}$; 3° des polymères du térébenthène (colophène, métatérébenthène). D'après les travaux récents de MM. Armstrong et Tilden, le térébène liquide de Deville serait du camphène inactif (voir *Camphènes*), que des traces d'impuretés empêcheraient de cristalliser. M. Riban conclut au contraire au maintien comme espèce distincte du térébène liquide de Deville. D'après ce savant, le chlorhydrate de térébène fond à 125° et régénère, sous l'influence de la potasse alcoolique, un carbure liquide, tandis que le monochlorhydrate de camphène inactif fond à 145° et régénère du camphène solide. Quoi qu'il en soit,

le carbure obtenu comme il est dit plus haut constitue un liquide incolore, mobile, d'une odeur faible. Il ne se concrète pas à — 27°, bout à 156° (corrigé). Sa densité à 0° est égale à 0,8767. L'indice de réfraction n_j à 25° = 1,4626. Le pouvoir rotatoire est nul.

Le colophène ou ditérébène, $C^{20}H^{32}$, qui passe au-dessus de 210° pendant le fractionnement des produits de l'action de l'acide sulfurique concentré sur l'essence de térébenthine, se présente sous la forme d'une huile incolore, douée d'une belle fluorescence bleu-indigo. Il bout entre 300 et 315°. Sa densité à 4° égale 0,91. Il prend aussi naissance lorsqu'on distille rapidement la colophane, ou lorsqu'on chauffe l'hydrate d'essence de térébenthine avec de l'acide phosphorique anhydre.

Le protochlorure d'antimoine, $SbCl^3$, exposé aux vapeurs d'essence de térébenthine, prend une coloration rouge-sang caractéristique, qui permet de déceler 1/500 de carbure dans l'air. Cette coloration est due à l'influence polymérisante du beurre d'antimoine. Celui-ci réagit à froid sur le térébenthène et le convertit complètement, avec dégagement de chaleur, en un mélange de polymères. On a pu isoler : 1° du colophène ; 2° un carbure solide étudié par M. Riban et décrit sous le nom de *tétratérébenthène*.

Pour préparer ce dernier, on ajoute peu à peu le beurre d'antimoine broyé à l'essence refroidie, en continuant les additions tant que la masse tend à s'échauffer. Le produit est versé dans l'alcool absolu froid, qui dissout les carbures liquides. Le résidu est lavé avec de l'alcool absolu froid, puis à l'alcool chaud, dissous dans l'éther sec et filtré pour séparer la poudre d'Algaroth (oxychlorure d'antimoine). Après distillation de l'éther et exposition dans le vide à 240°, en vue d'éliminer quelque peu de colophène, on obtient le tétratérébenthène pur.

Celui-ci se présente sous la forme d'un corps amorphe, solide, cassant, transparent et jaunâtre, insoluble dans l'alcool, soluble dans l'éther et l'essence de térébenthine. Il dévie à droite le plan de la lumière polarisée $(\alpha)_D = +20°$ environ. Densité à 0° = 0,977. Il fond au-dessus de 100°, en passant par l'état pâteux.

Le fluorure de bore polymérise rapidement le térébenthène, avec un vif dégagement de chaleur. Le produit obtenu est visqueux, dichroïque et inactif. Il est formé par un mélange de carbures polymères, passant vers 300° et au-dessus. Le chlorure de zinc agit dans le même sens au-dessus de 100°.

Nous avons déjà vu que les chlorures alcalino-terreux et le fluorure de calcium activent l'altération qu'éprouve l'essence de térébenthine sous l'influence de la chaleur. Leur action est très marquée vers 250°. Les carbures obtenus sont isomères du térébenthène et possèdent un pouvoir rotatoire plus faible.

Propriétés chimiques de l'essence de térébenthine. — L'essence de térébenthine exposée à l'air absorbe peu à peu l'oxygène et se convertit en résines; il se produit en même temps de l'acide formique et de l'acide acétique, ainsi que des traces de cymène. Avant d'opérer ces transformations définitives, l'oxygène s'unit à l'essence pour donner un terme de passage doué d'un pouvoir oxydant prononcé, qui offre quelques-unes des réactions de l'ozone.

L'acide nitrique concentré attaque énergiquement l'essence de térébenthine; avec l'acide azotique étendu, on voit se former divers acides gras, les acides térébique,

$$C^7H^{10}O^4 = (CH^3)^2C.\underset{\underset{O}{|}}{C}H^2.\underset{\underset{CO}{|}}{C}H.CO^2H,$$

toluylique et téréphtalique.

Avec le mélange oxydant de bichromate de potasse et d'acide sulfurique étendu on obtient l'acide terpénylique $C^8H^{12}O^4$:

$$(CH^3)^2.CH.\underset{\underset{O}{|}}{C}H.CH^2.\underset{\underset{CO}{|}}{C}H.CO^2H.$$

Constitution du térébenthène et de ses isomères. — M. Berthelot admet que les carbures térébéniques et leurs polymères résultent de la condensation plus ou moins profonde d'un ou de plusieurs carbures isomères de formule C^5H^8, dont le valérylène et l'isoprène seraient des représentants. On aurait :

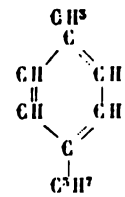
$$2C^5H^8 = C^{10}H^{16},$$
$$3C^5H^8 = C^{15}H^{24},$$
$$4C^5H^8 = C^{20}H^{32}.$$

De fait, nous avons vu plus haut que M. Bouchardat a réalisé la synthèse d'un carbure $C^{10}H^{16}$ très voisin de l'isotérébenthène par la condensation de l'isoprène en tubes scellés sous l'influence de la chaleur.

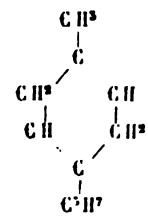
Ces vues, développées par M. Berthelot (*Bulletin de la Société chimique* (2), t. XI, p. 699), ont une grande valeur théorique; mais elles ne résolvent pas plus la question de la constitution des carbures térébéniques que celles qui font dériver la benzine de l'acéthylène par condensation.

La transformation aisée du térébenthène en cymène par voie d'oxydation ou par élimination de 2 atomes d'hydrogène sous l'influence du chlore a amené Kékulé à une formule de structure très rationnelle. Le cymène dérivé du térébenthène peut être envisagé comme de la méthyl-

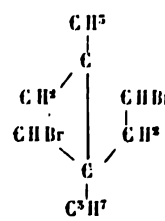
ropylbenzine para,



lont le térébenthène serait un produit d'addition bihydrogéné,



Le bibromure de térébenthène serait



PRODUITS D'ADDITION DES TERPÈNES.

1° Chlorhydrates. — Un des caractères les plus intéressants des terpènes est la faculté qu'ils possèdent de s'unir directement, par voie d'addition, aux hydracides, notamment à l'acide chlorhydrique. Le térébenthène donne ainsi, suivant les conditions, un monochlorhydrate $C^{10}H^{16}.HCl$ et un dichlorhydrate $C^{10}H^{16}.2CHl$.

Monochlorhydrate. — Pour le préparer, on dirige du gaz chlorhydrique dans de l'essence de térébenthine de Bordeaux employée pure ou étendue avec de la benzine ou du sulfure de carbone. L'essence ne tarde pas à se prendre en une masse cristalline jaunâtre, que l'on purifie par expression, cristallisation dans l'alcool et sublimation[1].

1. Lorsque l'action de l'acide chlorhydrique sur le térébenthène est épuisée, les cristaux fournis après refroidissement sont mélangés à un liquide dont la majeure partie peut être séparée par expression. On a envisagé ce liquide, après lavage, comme un isomère liquide du monochlorhydrate solide. D'après Tilden, le monochlorhydrate liquide ne serait qu'un mélange de monochlorhydrate solide, de dichlorhydrate et de cymène. Traité par l'acide azotique fumant, il perd les impuretés qui empêchaient le composé solide de cristalliser.

Le monochlorhydrate solide se présente sous forme de cristaux ayant l'apparence et l'odeur du camphre : de là le nom de *camphre artificiel*, qu'on lui donne souvent. Il fond à 125° et bout à 210° avec décomposition partielle ; il peut être sublimé. Insoluble dans l'eau, à réaction neutre ; soluble dans l'alcool.

Le monochlorhydrate dérivé de l'essence française et de l'essence d'Amérique dévie à gauche le plan de la lumière polarisée.

Chauffé avec un sel alcalin à acide faible, stéarate, benzoate de soude, ou encore avec de l'oxyde mercurique ou avec 1 partie de potasse caustique, dissoute dans 3 ou 4 parties d'eau, il perd son acide chlorhydrique. Le carbure régénéré, au lieu d'être liquide comme l'essence primitive, est solide et appartient à la classe des *camphènes*. Avec le monochlorhydrate de l'essence lévogyre, on obtient aussi un camphène lévogyre.

Le monochlorhydrate d'essence de térébenthine, chauffé avec de l'eau en tube scellé à 200°, se dédouble en acide chlorhydrique et térébène (ou camphène inactif maintenu liquide par des impuretés).

Dichlorhydrate. — Il se forme en même temps que le monochlorhydrate, lorsqu'on dirige un courant de gaz chlorhydrique dans une solution d'essence de térébenthine dans l'alcool, l'éther ou l'acide acétique cristallisable. On a soin de refroidir la masse pendant l'expérience. L'eau précipite une masse liquide qui ne tarde pas à se figer.

Purifié par cristallisation, le dichlorhydrate se présente sous la forme de lames rhombiques, fusibles à 49°,5, très solubles dans l'alcool chaud.

La solution alcoolique est inactive. Quelle que soit l'essence de térébenthine employée, le dichlorhydrate formé dans ces conditions se présente avec les mêmes caractères. Tous les terpènes, même ceux bouillant à 176°, donnent un seul et même dichlorhydrate par l'action de l'acide chlorhydrique sur leur solution éthérée.

Le même dichlorhydrate prend naissance par l'action du gaz chlorhydrique, de l'acide chlorhydrique concentré ou des chlorures de phosphore sur l'hydrate de terpine ($C^{10}H^{16}.2H^2O + H^2O$), sur le terpinol $2(C^{10}H^{16}).H^2O$, ou sur l'hydrate de terpène $C^{10}H^{16}.H^2O$.

Ce mode de formation établit une relation de constitution entre le dichlorhydrate et les divers hydrates de terpène, relation qui est confirmée par les réactions inverses. C'est ainsi que, bouilli avec 10 parties d'eau, le dichlorhydrate se scinde en acide chlorhydrique, terpilène ($C^{10}H^{16}$ bouillant à 176°) et hydrate de terpène $C^{10}H^{16}.H^2O$. En contact prolongé avec l'alcool étendu, il se transforme entièrement en hydrate d'essence de térébenthine ou hydrate de terpène ($C^{10}H^{16}.2H^2O + H^2O$).

Maintenu pendant longtemps à l'ébullition, il perd de l'acide chlor-

hydrique en donnant du terpilène (176°) et des polymères. L'action du sodium donne lieu à la production des mêmes carbures et d'un hydrure de terpilène $C^{10}H^{20}$.

M. Riban a indiqué une réaction très sensible pour le dichlorhydrate. Chauffé avec une trace d'une solution concentrée de perchlorure de fer, il se colore d'abord en rose, puis en violet, et enfin en bleu.

2° Produits d'addition chlorés et bromés. — L'essence de térébenthine refroidie à — 15° absorbe le chlore sans dégager d'acide chlorhydrique, et se change en une masse épaisse, que la chaleur décompose en acide chlorhydrique et en cymène :

$$C^{10}H^{16}.Cl^2 = 2ClH + C^{10}H^{14}.$$

Le brome donne dans les mêmes conditions un bibromure $C^{10}H^{16}Br^2$, aisément dédoublable en acide bromhydrique et cymène.

Avec l'iode à chaud il se forme de l'acide iodhydrique, du cymène et des polymères du térébenthène. Cette réaction est probablement précédée de la formation d'un iodure.

3° Hydrures. — On connaît plusieurs hydrures de terpène. Un tétrahydrure, $C^{10}H^{20}$, liquide et bouillant à 160°, prend naissance lorsqu'on chauffe l'essence de térébenthine avec de l'iodure de phosphonium ou de l'acide iodhydrique fumant (200°).

4° Hydrates d'essence de térébenthine. — Dans certaines conditions, l'essence de térébenthine s'unit à l'eau et se change en un corps solide, cristallisable en prismes volumineux. On a donné à ce produit le nom d'*hydrate de terpine* ou d'*hydrate d'essence de térébenthine*. Il est constitué par l'union de 1 molécule de térébenthène avec 3 molécules d'eau, $C^{10}H^{16}3H^2O$. L'une des 3 molécules d'eau peut être facilement éliminée au-dessus de 100°. On obtient alors la *terpine*, $C^{10}H^{16}.2H^2O$. La terpine, distillée avec de l'acide chlorhydrique ou de l'acide sulfurique étendu, se convertit en hydrate de terpène $C^{10}H^{16}.H^2O$ et en terpinol $2(C^{10}H^{16}).H^2O$.

Les hydrates dérivés du térébenthène sont donc :

$C^{10}H^{16}.3H^2O$. — Hydrate de terpine.

$C^{10}H^{16}.2H^2O$. — Terpine.

$C^{10}H^{16}.H^2O$. — Hydrate de terpène.

$2(C^{10}H^{16}).H^2O$. — Terpinol.

Hydrate de terpine. — Prismes monocliniques volumineux, incolores. Fond vers 100°; inodore; soluble dans 200 parties d'eau froide et dans 22 parties d'eau bouillante; soluble dans l'alcool et dans l'éther. Se forme toutes les fois que l'essence de térébenthine reste longtemps en contact avec l'eau. La présence d'un mélange d'alcool et d'acide azotique étendu favorise *la combinaison* [8 parties d'essence de térében-

thine, 2 parties d'acide azotique (densité 1,25 — 1,3), 1 partie d'alcool à 80 0/0]. Le mélange est placé dans des flacons incomplètement remplis et fréquemment remué. Les cristaux qui se séparent sont purifiés par cristallisation dans l'alcool.

Les rendements varient avec la nature des terpènes employés. Les essences françaises ou américaines en donnent aisément. Les terpilènes ou carbures bouillant vers 176° n'en fournissent point. Nous avons vu plus haut que le dichlorhydrate de térébenthine en contact avec l'alcool étendu se transforme en hydrate de terpine.

L'hydrate de terpine conservé sous une cloche au-dessus de l'acide sulfurique, ou maintenu à 100°, perd 1 molécule d'eau et se change en terpine.

Terpine, $C^{10}H^{16}.2H^2O$. — Cristaux fusibles à 103°; bout vers 250°; se sublime en fines aiguilles. Ce corps est très avide d'eau et régénère facilement l'hydrate précédent. Le gaz chlorhydrique ou le perchlorure de phosphore le convertissent en dichlorhydrate de térébenthène. Il se comporte en ceci comme un bialcool, $C^{10}H^{18}(OH)^2$:

$$C^{10}H^{18}(OH)^2 + 2ClH = C^{10}H^{18}Cl^2 + 2H^2O;$$
$$C^{10}H^{18}(OH)^2 + 2PhCl^5 = C^{10}H^{18}Cl^2 + 2PhCl^5O + 2ClH.$$

L'acide phosphorique anhydre déshydrate la terpine et la change en térébène (camphène inactif) et colophène.

Terpinol, $2(C^{10}H^{16}).H^2O$. — Liquide bouillant à 168°, doué d'une odeur d'hyacinthe.

On l'obtient en distillant la terpine avec de l'acide sulfurique très étendu, ou le dichlorhydrate d'essence de térébenthine avec de l'eau ou de l'alcool.

Hydrate de terpène, $C^{10}H^{16}.H^2O$. — En distillant la terpine avec de l'acide chlorhydrique, ou en laissant en contact prolongé 1 partie d'essence de térébenthine française avec 1,5 parties d'alcool à 90 0/0 et 1/2 partie d'acide sulfurique (densité = 1,64), on obtient un hydrate correspondant à la formule précédente. L'hydrate de terpène est liquide; il bout en se décomposant partiellement vers 210°-214°.

TERPÈNES ISOMÈRES DU TÉRÉBENTHÈNE.

Les développements donnés à propos du térébenthène ordinaire nous permettront d'être beaucoup plus brefs en ce qui concerne les carbures isomères.

Les uns se trouvent tout formés dans les diverses essences naturelles;

les autres ont été obtenus par des transformations moléculaires. Une simple nomenclature, avec indication des propriétés physiques saillantes et de celles de leurs principaux dérivés, suffira.

Térébenthène de Bordeaux. — Pinus maritima. — Bout à 155°. — Densité à 0° = 0,8749; $(\alpha)_D = -43°,4$.

Térébenthène allemand. — Pinus sylvestris; Pinus abies. — Dextrogyre.

Térébenthène russe. — Pinus sylvestris et Pinus Ledebourii. — Est composé en grande partie par un carbure bouillant à 171°. Pouvoir rotatoire = + 17°.

Térébenthène ordinaire. — Origine : térébenthine française ou de Bordeaux, extraite du *Pinus maritima*.

Point d'ébullition, 156°; densité à 0° = 0,8745. — Lévogyre : $(\alpha)_D = -40°,3$.

Donne un monochlorhydrate solide, fusible à 125°, bouillant à 210°, décomposable par l'eau à 200°. — Donne un dichlorhydrate fusible à 49°,5. — Fournit un hydrate de terpine et une terpine fusible à 103°.

Les térébenthines dites allemandes, extraites des *Pinus sylvestris*, *Abies nigra*, *rotunda*, donnent également un térébenthène lévogyre.

Térébenthène dextrogyre ou *australène.* — Origine : Amérique du Nord; térébenthène du *Pinus tæda*, du *Pinus australis*. Point d'ébullition, 156°. — Dextrogyre : $(\alpha)_j = +18°,9$.

La térébenthine russe des *Pinus sylvestris* et *Ledebourii* se compose en grande partie d'un carbure bouillant à 171° et doué d'un pouvoir rotatoire dextrogyre = + 17°, accompagné d'un autre carbure dextrogyre bouillant à 157°, dont le pouvoir rotatoire est égal à + 23° (Tilden); selon Flawisky, la térébenthine du *Pinus sylvestris* contient un térébenthène bouillant à 156°, dextrogyre : $(\alpha)_D = +40°,29$, qui donne un monochlorhydrate solide, fusible à 127° et bouillant à 204°, ainsi qu'un hydrate de terpine cristallisable.

La térébenthine de Suède, fournie par le *Pinus sylvestris*, contient un térébenthène dextrogyre, bouillant à 157°, dont le pouvoir rotatoire = + 56°,5, et un terpène bouillant à 174°, dextrogyre : $(\alpha)_D = +19°,5$.

Bornéène. — Carbure liquide, bouillant à 178°, obtenu par l'action de l'anhydride phosphorique sur le bornéol :

$$C^{10}H^{18}O = H^2O + C^{10}H^{16}.$$

Ne s'unit pas à l'acide chlorhydrique, ni à l'acide hypochloreux. Se résinifie par l'acide nitrique. Chauffé avec de l'iode, il fournit du cymène.

Isoterpène. — Liquide bouillant à 179°, lévogyre : $(\alpha)_D = -61°$.

S'unit à l'acide chlorhydrique en donnant un dichlorhydrate. Se forme par l'action de l'anhydride acétique, à 150°, sur l'hydrate de terpène $C^{10}H^{16}.H^2O$.

Camphilène. — Liquide, bout vers 135°, inactif, forme un monochlorhydrate solide et des cristaux de terpine. Obtenu en distillant le monochlorhydrate de térébenthène sur de la chaux. Les auteurs ne s'accordent pas sur le point d'ébullition ; le produit paraît être un mélange.

Terpilène. — Liquide, bout entre 176 et 178° ; densité 0,8526 à 15°. Inactif, ne s'unit pas à l'acide chlorhydrique, ni à l'eau. Se forme le mieux par ébullition de la terpine ordinaire avec un mélange de 1 volume d'acide sulfurique et 2 volumes d'eau, durant plusieurs heures. Oxydé par l'acide nitrique, il donne de l'acide paratoluylique. Il s'unit au brome pour donner $C^{10}H^{16}Br^2$, que la chaleur convertit en cymène.

Isotérébenthènes. — Liquides bouillant vers 177°, obtenus en chauffant les térébenthènes à 300° pendant deux heures.

L'australène dextrogyre donne un isotérébenthène lévogyre, $(\alpha)_j = -10°,0$, doué d'une odeur de vieille écorce de citron ; il forme un hydrate et un monochlorhydrate solide lévogyre, ainsi qu'un dichlorhydrate solide.

Le térébenthène lévogyre donne aussi un isotérébenthène lévogyre, $(\alpha)_D = -9°,17$; il est très altérable et se résinifie facilement au contact de l'air ; ne fournit que très peu de cristaux d'hydrate. Avec l'acide chlorhydrique il donne un monochlorhydrate liquide et un dichlorhydrate solide. Le monochlorhydrate se décompose à 100° au contact de l'eau, en régénérant l'isotérébenthène.

Cajeputènes. — L'huile de cajeput $C^{10}H^{18}O$, traitée à chaud par l'anhydride phosphorique, se change en carbures de formule $C^{10}H^{16}$, qui sont : le *cajeputène*, liquide bouillant entre 160 et 165°, à odeur d'hyacinthe et ne s'unissant pas à l'acide chlorhydrique ; l'*isocajeputène*, qui bout entre 176 et 178° ; le *paracajeputène* $C^{20}H^{32}$, masse visqueuse, jaune, à fluorescence bleue, bouillant entre 310 et 316°.

Caoutchène. — Formé, en même temps que l'isoprène C^5H^8 et l'hévéène $C^{15}H^{24}$, par la distillation sèche du caoutchouc. Odeur de citron ; bout à 177-179° ; inactif. S'unit à l'eau pour former un hydrate et à l'acide chlorhydrique pour donner un monochlorhydrate liquide et un dichlorhydrate solide, fusible à 50°.

Divalérylène. — Le valérylène C^5H^8, chauffé en tube scellé entre 250 et 260°, se polymérise et donne un divalérylène liquide, bouillant à 180°, et un trivalérylène $C^{15}H^{24}$, bouillant entre 240 et 250°. Le premier a une odeur de citron ; il se polymérise aisément sous l'influence de

l'acide sulfurique et du fluorure de bore. Il donne un monochlorhydrate liquide et un dichlorhydrate liquide.

Terpène du succin. — Le produit liquide provenant de la distillation sèche du succin, étant débarrassé d'acide succinique, se compose d'un mélange de terpènes bouillant entre 160 et 170° et de polyterpènes. Ces terpènes ne s'unissent pas à l'acide chlorhydrique.

Essence de Laurus camphora. — L'huile essentielle de *Laurus camphora* est formée d'un terpène dextrogyre, bouillant vers 180°, tenant du camphre en dissolution. Ce terpène donne avec l'acide chlorhydrique un bichlorhydrate solide, fusible à 42°.

Essence de citron. Citrène. — L'essence exprimée de l'écorce de citron est en grande partie formée par un terpène bouillant à 175°, dextrogyre : $(\alpha)_D = +109°,32$, qui s'unit à l'eau pour former un hydrate de terpine et à l'acide chlorhydrique pour donner un dichlorhydrate identique avec celui que l'on prépare avec l'hydrate de terpine.

Essence d'orange. — Hespéridène ; bout à 176°.

Thymène. — Bout entre 160-165°. Il accompagne le cymène et le thymène dans l'essence de thym.

Carvène. — Bout vers 176°. Contenu dans l'essence de cumin, où il accompagne le carvol $C^{10}H^{14}O$.

Eucalyptène. — Contenu dans l'essence d'*Eucalyptus australis*.

Pour le reste, nous nous contenterons de nommer un certain nombre d'essences naturelles ou artificielles contenant des terpènes.

Essences de noix et de fleurs de muscade, de myrte, de peuplier, de semences de persil, de poivre noir, d'écorces d'orange, de fleurs d'oranger, de poivre du Japon, de bois de genévrier, de *Convolvulus scoparius*, de thym, de sabine, de majorane.

Huiles essentielles obtenues par la distillation avec de l'eau des résines d'élémi, de galbanum, de gomar, de baume de gurjun, etc.

Camphènes ou terpènes solides.

Les camphènes, dont la découverte est due à M. Berthelot, offrent un grand intérêt au point de vue de l'étude générale des carbures térébéniques et des liens qui les rattachent aux camphres. Ils se forment par la décomposition, dans certaines conditions, des monochlorhydrates de térébenthène. On obtient les camphènes, en traitant ceux-ci à chaud, à 200-220°, par des sels de soude à acides organiques faibles et partant impropres à opérer une transformation moléculaire du carbure combiné à l'acide chlorhydrique. On peut aussi faire intervenir une solution alcoolique de potasse, employée en proportion convenable pour saturer l'acide chlorhydrique.

On distingue principalement trois variétés de camphènes :

1° Le camphène lévogyre, obtenu avec le monochlorhydrate de térébenthène gauche ;

2° Le camphène dextrogyre, formé par décomposition du monochlorhydrate de térébenthène droit (australène) ;

3° Le camphène inactif, qui se forme toujours dans la préparation des deux autres, en proportions plus ou moins fortes, suivant les conditions de l'expérience. Nous avons dit plus haut que le térébène produit par l'action de l'acide sulfurique concentré sur le térébenthène devait être envisagé, d'après Armstrong et Tilden, comme du camphène inactif impur.

Ces trois carbures sont solides, incolores, cristallisables à la manière du camphre, dont ils ont l'odeur ; ils fondent entre 45 et 52°, entrent en ébullition vers 160° et ne se distinguent guère que par leur pouvoir rotatoire.

Le camphène gauche a un pouvoir rotatoire exprimé par l'égalité $(\alpha)_D = -53°,80 - 0,03081\, e$ (e représente la quantité d'alcool contenue dans 100 parties en poids de la solution).

Celui du camphène droit est égal à $+ 21°,5$. Les camphènes se combinent à l'acide chlorhydrique en donnant des monochlorhydrates. On obtient ceux-ci le plus aisément en dirigeant du gaz chlorhydrique dans une solution de 100 parties de camphène dans 140 parties d'alcool absolu. Le monochlorhydrate du camphène gauche fond à 147° et dévie à droite le plan de la lumière polarisée. L'eau le décompose lentement à la température ordinaire et rapidement à 100° en camphène gauche et acide chlorhydrique. La potasse alcoolique régénère aussi facilement le camphène.

Camphène inactif. — Obtenu en chauffant pendant 80 heures à 170° un mélange de 1 partie de monochlorhydrate de térébenthène et de 2 parties d'acétate de potasse sec. Fond à 47°, bout à 157°. Son monochlorhydrate se décompose aisément par l'eau à 100° et par la potasse alcoolique ; il fond à 145°.

Bornéocamphène. — Obtenu par saponification de l'éther chlorhydrique ($C^{10}H^{17}Cl$) du bornéol ($C^{10}H^{18}O$) au moyen d'une solution alcoolique de potasse, employée en excès et à 100°. Masse cristalline à odeur de camphre et de térébenthine ; fond à 51° et bout à 160°, inactif ou faiblement dextrogyre. Se combine à l'acide chlorhydrique pour régénérer l'éther chlorhydrique du bornéol.

Les camphènes soumis à l'oxydation par le mélange de bichromate de potasse et d'acide sulfurique donnent du camphre $C^{10}H^{16}O$ et de l'oxycamphre $C^{10}H^{16}O^2$, ainsi que de l'acide acétique et un peu d'acide camphorique.

Polymères des terpènes.

Nous avons déjà signalé et décrit deux polymères des terpènes : le colophène ou ditérébène $C^{20}H^{32}$ et le tétratérébenthène, formés par l'action de l'acide sulfurique ou du beurre d'antimoine sur le térébenthène.

A 300° le térébenthène fournit, outre l'isotérébenthène, un polymère visqueux, jaunâtre, passant à la distillation au-dessus de 360°, mal défini au point de vue de son poids moléculaire et de sa pureté. Il porte le nom de *métatérébenthène*.

Parmi les polymères des terpènes, citons encore :

Le *camphotérébène*, $C^{20}H^{32}$. — Liquide oléagineux, qui bout entre 260 et 280°. Obtenu en distillant avec de l'anhydride phosphorique le produit de l'action de l'ammoniaque sur le chlorure de camphoryle.

Le *paracajeputène*, $C^{20}H^{32}$. — Masse épaisse, bouillant entre 310 et 316°, formée en même temps que le cajeputène et l'isocajeputène par l'action de l'anhydride phosphorique sur l'huile de cajeput.

Le *cédrène*, $C^{15}H^{24}$. — Liquide bouillant à 237°, obtenu par l'action de l'anhydride phosphorique sur le camphre de cédrène $C^{15}H^{26}O$.

Le *cubébène*, $C^{15}H^{26}$. — Liquide bouillant à 250-260°, formé par l'action de l'anhydride phosphorique sur le camphre de cubèbe $C^{15}H^{26}O$.

L'*hévéène*, $C^{15}H^{24}$. — Liquide, bout de 255 à 265°. Formé par distillation sèche du caoutchouc. Il donne un monochlorhydrate $C^{15}H^{24}.HCl$.

Patchoulène, $C^{15}H^{24}$. — Liquide, bout de 252 à 255° ; lévogyre : $(\alpha)_D = -42°,1$. Ne s'unit pas à l'acide chlorhydrique. Se forme par l'action de l'anhydride acétique sur le camphre de patchouli.

Trivalérylène, $C^{15}H^{24}$. — Formé par l'action de la chaleur sur le valérylène. Il bout de 240 à 250°. Obtenu par l'action condensante de l'acide sulfurique sur le valérylène. Il bout de 265 à 275°. Il est accompagné de polyvalérylènes solides assez voisins du tétratérébenthène.

BORNÉOLS ET CAMPHRES.

Les camphres sont des composés oxygénés qui se rattachent directement aux terpènes, dont on peut les dériver par des réactions convenables.

Nous avons vu que les camphènes obtenus par la décomposition des monochlorhydrates de terpène, oxydés par le mélange chromique, fournissent du camphre :

$$\underset{\text{Camphène.}}{C^{10}H^{16}} + O = \underset{\text{Camphre.}}{C^{10}H^{16}O}.$$

De plus, le camphre en perdant son oxygène sous forme d'eau, sous l'influence de l'anhydride phosphorique ou du chlorure de zinc, donne du cymène :

$$C^{10}H^{16}O = H^2O + C^{10}H^{14}.$$

Avec l'iode il donne de l'oxycymène ou carvacrol :

$$C^{10}H^{16}O + I^2 = C^{10}H^{14}O + 2HI.$$

On reste donc dans la réalité des faits en attribuant au camphre ordinaire une formule de structure qui le rattache nettement à la propylméthylbenzine para (cymène) ou à l'oxypropylméthylbenzine para (carvacrol) :

$$C^3H^7 . C \begin{cases} CH - CH \\ CH = CH \end{cases} C . CH^3 \text{ cymène ;}$$

$$C^3H^7 . C \begin{cases} CH - C(OH) \\ CH = CH \end{cases} C . CH^3 \text{ carvacrol ;}$$

$$\left.\begin{array}{l} C^3H^7 . CH \begin{cases} CH - CO \\ CH^2 - CH^2 \end{cases} C . CH^3 \\ \text{ou} \\ C^3H^7 . CH \begin{cases} CH^2 - CO \\ CH^2 - CH \end{cases} C . CH^3 \end{array}\right\} \text{camphre,}$$

le terpène étant de la forme

$$C^3H^7 . C \begin{cases} CH^2 - CH \\ CH - CH^2 \end{cases} C . CH^3$$

ou

$$C^3H^7 . CH \begin{cases} CH^2 - CH \\ CH = CH \end{cases} C . CH^3.$$

Les deux principaux camphres sont le *camphre ordinaire* ou du Japon $C^{10}H^{16}O$ et le *bornéol* ou camphre de Bornéo $C^{10}H^{18}O$. Ces deux corps sont vis-à-vis l'un de l'autre dans les relations d'un alcool (bornéol) et de son aldéhyde ou acétone (camphre du Japon) :

$$\underset{\text{Bornéol.}}{C^{10}H^{18}O} - H^2 = \underset{\text{Camphre du Japon.}}{C^{10}H^{16}O}.$$

Cette relation résulte non seulement de la comparaison des formules, mais aussi et surtout des réactions de transformation. Le bornéol jouit en effet des propriétés spécifiques d'un alcool et peut former des éthers composés sous l'influence des acides hydratés ou anhydres. Par oxydation avec l'acide nitrique il perd H^2 et se convertit en camphre ordinaire. Réciproquement, les agents d'hydrogénation changent le camphre en

bornéol. C'est ainsi que par l'action du sodium sur une solution de camphre dans le toluène on a

$$\underset{\text{Camphre.}}{2\,C^{10}H^{16}O} + Na^2 = \underset{\text{Camphre sodé.}}{C^{10}H^{15}NaO} + \underset{\text{Bornéol sodé}}{C^{10}H^{17}NaO}.$$

Sous l'influence de l'eau, les deux composés sodés se dédoublent l'un en soude et en camphre, l'autre en soude et en bornéol.

On peut donc résumer l'ensemble de ces deux réactions par l'équation

$$\underset{\text{Camphre.}}{C^{10}H^{16}O} + Na^2 + 2\,H^2O = \underset{\text{Bornéol.}}{C^{10}H^{18}O} + 2\,NaOH.$$

Il reste à établir si dans le bornéol (alcool) le groupe hydroxyle est lié aux branches forméniques C^3H^7, CH^3, ou engagé dans le noyau benzinique. Dans le premier cas le bornéol pourrait être un alcool primaire, et le camphre jouirait des caractères aldéhydiques. Dans le second il ne serait qu'alcool secondaire, et le camphre rentrerait dans la classe des acétones.

Le camphre n'offre aucun des caractères spéciaux des aldéhydes (réduction, coloration avec la solution sulfureuse de fuchsine). La première hypothèse ne subsiste donc pas. Par contre, il est susceptible de s'unir avec l'hydroxylamine, avec élimination d'eau, pour former une acétoxime, à la manière des acétones et des aldéhydes :

$$C^{10}H^{16}O + AzH^3O = H^2O + \underset{\text{Camphéroxime.}}{C^{10}H^{16} : (Az.OH)},$$

de même que l'on a

$$\underset{\text{Acétone.}}{(CH^3)^2 : CO} + AzH^2.OH = H^2O + \underset{\text{Acétoxime.}}{(CH^3)^2 : C : (Az.OH)}.$$

Bornéols, $C^{10}H^{18}O$ ou $C^{10}H^{17}OH$.

Le bornéol présente l'aspect du camphre ordinaire, dont il rappelle l'odeur, avec quelque chose de poivré. Il fond à 198°, bout à 212° et se laisse sublimer en lamelles hexagonales. Ses solutions alcooliques sont dextrogyres : $(\alpha)_D = +37°$.

Plus léger que l'eau, très peu soluble dans ce liquide, soluble dans l'alcool et dans l'éther.

Le bornéol se rencontre en agglomérations cristallines dans les cavités médulaires des troncs du *Dryobalanops camphora* (Bornéo, Sumatra), d'où on l'extrait par triage mécanique.

L'huile essentielle de racine de valériane contient les éthers formique,

acétique, isovalérique du bornéol ; cet alcool se trouve aussi dans l'essence de romarin. Il a été obtenu artificiellement au moyen du camphre du Japon : action du sodium sur une solution alcoolique de camphre : action du sodium à chaud sur une solution de camphre dans le toluène ou dans le xylène. On dissout 650 grammes de camphre de Surinam dans 2 litres de xylène sec : au liquide porté à la température de 120° on ajoute peu à peu 98 grammes de sodium, par fragments de 2 grammes environ. Après disparition du métal, on dirige dans le liquide, jusqu'à saturation complète, un courant d'acide carbonique sec. On laisse refroidir et on agite avec 3 litres d'eau. La couche aqueuse est rapidement séparée du xylène et abandonnée à elle-même; elle laisse peu à peu surnager du bornéol, formé par la décomposition du bornéocarbonate de soude (méthode Baubigny *légèrement* modifiée par Kachler).

Si l'on ajoutait de l'eau immédiatement après l'action du sodium, on n'obtiendrait qu'un mélange à équivalents égaux de camphre et de bornéol (voir plus haut), d'où il serait très difficile d'extraire le bornéol pur. La méthode de M. Baubigny repose sur ce fait que l'acide carbonique s'unit directement aux dérivés sodés du camphre et du bornéol formés en même temps, en donnant d'une part du camphocarbonate de soude $C^{10}H^{15}O . CO^2Na$, et d'autre part du bornéocarbonate de soude $C^{10}H^{17}O . CO^2Na$. Le premier sel reste en solution dans l'eau, sans subir d'altération, tandis que le second se dédouble en bicarbonate de sodium et en bornéol :

$$C^{10}H^{17}O . CO^2Na + H^2O = C^{10}H^{18}O + CO^3NaH.$$

Dans cette réaction il se forme, outre le bornéol dextrogyre, une petite quantité d'un bornéol lévogyre. En chauffant avec de l'acide stéarique à 275° le produit purifié par sublimation, le bornéol droit se convertit seul en éther stéarique, que l'on saponifie ensuite avec de la chaux sodée.

Le camphre chauffé à 185° en vase clos avec de la potasse alcoolique est converti en bornéol par suite d'une réduction qui est complémentaire de l'oxydation de l'alcool.

Le succin bouilli avec de l'eau et de la potasse caustique fournit un peu de bornéol.

Le bornéol gauche, dont Montgolfier a reconnu la présence dans le bornéol artificiel de M. Baubigny, et que l'on obtient aussi par rectification de l'alcool de garance, se présente sous forme de petits cristaux réguliers, fusibles à 78°. Il bout au-dessus de 220° et possède un pouvoir rotatoire lévogyre égal en valeur absolue au pouvoir dextrogyre du bornéol droit. Cette différence persiste dans les camphres obtenus par

l'oxydation des bornéols. Le bornéol dextrogyre fournit du camphre ordinaire droit; le bornéol lévogyre donne un camphre gauche[1].

Par distillation du colophène brut formé par l'action de l'acide sulfurique sur le térébenthène, on a obtenu un bornéol inactif qui ne diffère du produit actif que par l'absence de pouvoir rotatoire. Il fond à 198°.

Propriétés chimiques. — Le bornéol ordinaire s'oxyde énergiquement par l'acide azotique, en donnant d'abord du camphre droit ordinaire et finalement de l'acide camphorique :

$$C^{10}H^{18}O + O = H^2O + C^{10}H^{16}O.$$

L'anhydride phosphorique enlève 1 molécule d'eau et donne un carbure $C^{10}H^{16}$ (bornéène).

Les acides acétiques cristallisable et anhydre le convertissent à 150° en un éther acétique $C^{10}H^{17}.(C^2H^3O^2)$.

La transformation est plus rapide et plus complète avec l'anhydride acétique. L'éther bornéoacétique est liquide et bout à 227°.

Chauffé avec 8 à 10 parties d'acide chlorhydrique fumant, à 100°, le bornéol se change en éther chlorhydrique $C^{10}H^{17}.Cl$. Le même corps se forme par l'action du perchlorure de phosphore :

$$C^{10}H^{17}.OH + PhCl^5 = C^{10}H^{17}.Cl + ClH + PhCl^3O.$$

Ce chlorure se présente sous la forme d'une masse camphrée, fusible à 157°, lévogyre. Chauffé avec 40 parties d'eau vers 90-95°, il se scinde rapidement et entièrement en acide chlorhydrique et en camphène solide.

Le bornéol sodé réagit sur les iodures forméniques, en donnant naissance à des oxydes mixtes $R.O.C^{10}H^{17}$.

L'oxyde correspondant à l'alcool bornéolique $(C^{10}H^{17})^2:O$ est liquide et bout vers 290°.

On a signalé sa présence dans l'huile de valériane, où il accompagne les éthers formique, acétique, isovalérique du bornéol, ainsi qu'un bornéol liquide.

Un grand nombre d'essences végétales sont formées, en partie du moins, par des liquides oxygénés isomères du bornéol.

Telles sont :

L'*essence de valériane*, extraite de la racine de *Valeriana officinalis*, partie passant entre 205 et 215°.

1. Le camphre de ngaï, extrait du *Blumea balsamifera*, dévie à gauche et fond à 204°; densité = 1,02.

L'*essence de cajeput*, obtenue par la distillation des feuilles et des branches du *Melaleuca cajepute* et du *Melaleuca leucodendron*.

L'*essence de citronelle*, fournie par l'*Andropogon nardus*.

L'*essence de coriandre*, extraite des fruits du *Coriandrum sativum*.

L'*essence de géranium*, feuilles et fleurs du *Pelargonium radula* et de l'*Andropogon schœnanthus*.

L'*essence de houblon*.

Camphres.

Camphre ordinaire du Japon, $C^{10}H^{16}O$. — Il se présente sous la forme d'une masse incolore, translucide. Il cristallise dans l'alcool ou par sublimation lente en prismes brillants. Fusible à 175°, il bout à 204° et se sublime à la température ordinaire. Densité à 10° = 0,992. Dextrogyre. Le pouvoir rotatoire est donné par la formule

$$(\alpha)_D = +55^\circ,4 - aq\,^{1}.$$

Le camphre est très peu soluble dans l'eau; projeté sous forme de petits fragments à la surface de ce liquide, il se montre animé d'un mouvement giratoire très actif. La moindre trace d'un corps gras suffit pour enrayer le phénomène. Il se dissout aisément dans l'éther, le chloroforme, l'acétone, la benzine et dans 0,8 partie d'alcool absolu.

Le camphre absorbe énergiquement le gaz sulfureux en se liquéfiant. A 0° et sous une pression de 725 millimètres, 1 partie de camphre dissout ainsi 0,88 partie d'acide sulfureux (ou 308 fois son volume). Vient-on à diriger dans le liquide un courant de chlore, celui-ci est rapidement absorbé, avec production d'oxychlorure de soufre (SO^2Cl^2).

Le camphre droit ou ordinaire se rencontre tout formé dans divers végétaux, où il se trouve accompagné de plus ou moins de carbures térébéniques, notamment dans le *Laurus camphora* (toutes les parties et surtout dans le tronc). C'est de cet arbre, où il se trouve presque seul, qu'on le retire industriellement, en Chine, au Japon, à l'île Formose. Le bois, débité en petits fragments, est distillé avec de l'eau dans des alambics. On obtient ainsi le camphre brut, qui est purifié par expression en vue d'éliminer le terpène qui l'accompagne, puis par sublimation.

Les essences de romarin, de lavande (fleurs et fruits), de sauge (feuilles) contiennent également du camphre.

1. q représente la quantité de dissolvant pour 100 parties de dissolution ; a est un coefficient variable avec la nature du dissolvant. Avec l'alcool $a = 0,1572$.

Artificiellement le camphre droit a été obtenu en oxydant le borréol ou l'essence de valériane par l'acide azotique étendu; en oxydant le camphène droit par le noir de platine et l'air ou mieux par le mélange chromique.

Propriétés chimiques. — L'acide azotique transforme le camphre en acide camphorique :

$$C^{10}H^{16}O + O^5 = C^8H^{16}O^4 \text{ ou } C^{10}H^{14}(CO^2H)^2.$$

Si l'action est prolongée, on obtient en même temps :

De l'acide camphoronique $C^9H^{12}O^5$;

De l'acide hydroxycamphoronique $C^9H^{14}O^6$;

De l'acide dinitroheptylique $C^6H^{10}(AzO^2)^2O^2$.

En solution alcaline, le permanganate transforme aisément le camphre en acide camphorique; il agit peu en solution neutre.

Le mélange chromique fournit surtout les acides camphoroniques et hydroxycamphoroniques, ainsi que de l'acide carbonique et de l'acide acétique.

Le chlore est sans action sur le camphre.

Le brome donne à froid un produit d'addition $C^{10}H^{16}OBr^2$, qui se scinde facilement à chaud en acide bromhydrique et en camphre monobromé.

L'iode à chaud attaque le camphre avec production d'acide iodhydrique, de cymène et de carvacrol $[C^{10}H^{13}(OH)]$:

$$C^{10}H^{16}O + I^2 = C^{10}H^{14}O + 2HI,$$
$$C^{10}H^{16}O + 2HI = H^2O + C^{10}H^{14} + I^2.$$

Avec l'acide hypochloreux il se forme du camphre monochloré :

$$C^{10}H^{16}O + ClOH = C^{10}H^{15}ClO + H^2O.$$

Le perchlorure de phosphore réagit d'après l'équation

$$C^{10}H^{16}O + PhCl^5 = C^{10}H^{16}Cl^2 + PhCl^3O.$$

L'anhydride phosphorique donne

$$C^{10}H^{16}O + Ph^2O^5 = 2PhO^3H + C^{10}H^{14}.$$

Avec le chlorure de zinc on obtient du cymène et des carbures benziniques :

$$C^6H^6,\ C^7H^8,\ C^8H^{10},\ \text{etc.}$$

Ces mêmes carbures prennent naissance lorsqu'on soumet la vapeur de camphre à l'action de la *poudre de zinc* fortement chauffée.

Par l'ébullition du camphre avec une solution alcoolique de potasse on obtient du borméol et un produit d'oxydation, l'acide camphique, $C^{10}H^{16}O^4$. A 280° la potasse alcoolique convertit le camphre en acide campholique, $C^{10}H^{18}O^2$. Le même produit se forme lorsqu'on dirige la vapeur de camphre sur de la chaux sodée portée à une température élevée.

DÉRIVÉS DU CAMPHRE.

On a signalé l'existence de divers produits d'addition du camphre dont les propriétés n'ont pas d'intérêt; nous nous contenterons de les mentionner :

Iodhydrate, $C^{10}H^{16}O.HI$. — *Nitrate*, $2(C^{10}H^{16}O).Az^2O^5$ (passe à la distillation avec l'acide nitrique lorsqu'on oxyde le camphre par l'acide nitrique, densité = 1,37); — *Fluoborure*, $C^{10}H^{16}O.BoFl^3$; — *Chloral camphré*, $C^2HCl^3OH^2O + C^{10}H^{16}O$; — *Bibromure*, $C^{10}H^{16}OBr^2$. — *Bichlorure*, $C^{10}H^{16}Cl^2$. — Action du perchlorure de phosphore sur le camphre. Cristaux fusibles à 155°.

Camphre monochloré, $C^{10}H^{15}ClO$. — Fond à 95°.

Camphre monobromé, $C^{10}H^{15}BrO$. — Prismes fusibles à 76°; bout à 274°. Odeur de camphre, dextrogyre.

Camphre dibromé, $C^{10}H^{14}Br^2O$. — Action du brome sur le camphre monobromé. Cristaux fusibles à 61°. Se laisse entraîner par la vapeur d'eau. On en connaît une modification fusible à 115°, difficilement entraînable par la vapeur d'eau, obtenue en chauffant longtemps à 125° le camphre monobromé avec un excès de brome.

Camphre nitré, $C^{10}H^{15}(AzO^2)O$. — Fond à 83°.

Se forme en traitant le camphre nitrobromé par la potasse ou par le zinc et l'acide sulfurique en présence de l'éther. Le camphre nitrobromé résulte de l'action de l'acide azotique sur le camphre monobromé. Par réduction du camphre nitré au moyen de l'amalgame de sodium on forme le camphre amidé. Le chlorhydrate de ce dernier, distillé avec de l'eau, fournit la dicamphorylimide,

$$\left.\begin{matrix}C^{10}H^{15}O\\C^{10}H^{15}O\end{matrix}\right\rangle AzH,$$

et la camphimide, $C^{10}H^{15}Az$:

$$2(C^{10}H^{15}O.AzH^2) = AzH^3 + C^{20}H^{31}AzO^2,$$
$$C^{10}H^{15}O.AzH^2 = H^2O + C^{10}H^{15}Az.$$

Camphre cyané, $C^{10}H^{15}(CAz)O$. — Prismes fusibles à 127°, obte-

nus par l'action du gaz cyanogène sur le camphre sodé. Avec le brome il se convertit en camphre bromocyané.

Oxycamphres, $C^{10}H^{15}(OH)O$. — On en connaît plusieurs variétés.

Le camphre monochloré, traité par une solution alcoolique de potasse à 80°, donne un oxycamphre cristallisable en fines aiguilles, fusibles à 137°.

En réduisant le camphre dibromé, fusible à 115° (β) par l'amalgame de sodium à 2 pour 100, en présence de l'alcool étendu (45°) et à chaud, on obtient un oxycamphre liquide, bouillant à 260°.

Avec l'acide azoteux et l'amidocamphre on forme un produit cristallisé, fusible à 155°.

L'oxydation du camphène dérivé du chlorure de camphre, $C^{10}H^{16}Cl^2$, au moyen du mélange chromique, donne entre autres produits un oxycamphre cristallisable en aiguilles, fusible vers 60°.

Dérivés forméniques du camphre. — Le camphre sodé, traité par des iodures forméniques, fournit des dérivés de la forme $C^{10}H^{15}RO$.

Camphre lévogyre. — Ce corps offre les propriétés physiques et chimiques du camphre droit, à l'exception du pouvoir rotatoire, qui est égal à celui du camphre du Japon, mais inverse. Il se trouve mélangé avec un terpène dans l'essence de matricaire obtenue en distillant les feuilles peu avant la floraison. On l'obtient aussi en oxydant le camphène gauche (mélange chromique) dérivé de l'essence de térébenthine lévogyre.

Ce camphre fournit par oxydation de l'acide camphorique gauche.

Camphre inactif. — Obtenu en oxydant par le mélange chromique le camphène inactif. Sauf le pouvoir rotatoire, il ne diffère pas du camphre du Japon. Par oxydation nitrique, il donne un acide camphorique fusible à 202° et inactif.

Camphres liquides. — L'essence des racines d'*Inula helenium*, l'essence d'eucalyptus, l'essence de camomille, de noix de muscade, contiennent des isomères liquides du camphre, dont les points d'ébullition, voisins de 200°, sont tantôt inférieurs, tantôt supérieurs à cette limite.

Camphres de formule $C^{15}H^{26}O$. — Le camphre de cédrène, de cubèbe, de patchouli, contenus dans les essences correspondantes, répondent à cette formule.

Menthol ou camphre de menthe, $C^{10}H^{20}O$. — Il se sépare en cristaux par refroidissement de l'essence de menthe poivrée. Fond à 42°; bout à 213°; lévogyre. L'anhydride phosphorique le convertit en menthène $C^{10}H^{18}$. Ses caractères sont ceux d'un alcool.

592666 A

Acides camphoriques. $C^{10}H^{16}O^4$.

Acides bibasiques qui prennent naissance par oxydation des camphres au moyen de l'acide azotique bouillant. Peu soluble dans l'eau froide, il cristallise en lamelles par refroidissement de sa solution chaude. Il fond à 178° et se transforme à une température plus élevée en anhydride camphorique $C^{10}H^{14}O^3$, fusible à 217°, bouillant à 270° et facilement sublimable en aiguilles brillantes.

Le camphre droit donne un acide dextrogyre ; le camphre gauche de matricaire fournit un acide lévogyre dont le pouvoir rotatoire est inversement égal à celui du précédent. En se combinant molécule à molécule, les deux acides camphoriques, droit et gauche, donnent un acide paracamphorique inactif par compensation.

Nous avons signalé plus haut un acide inactif, non dédoublable, fusible à 204°. Par fusion avec la potasse, l'acide camphorique se transforme en acide isopropylsuccinique. On peut lui attribuer une constitution représentée par la formule

$$C^3H^7 . CH \begin{cases} CH = C \begin{matrix} CH^3 \\ \\ CO^2H \end{matrix} \\ CH^2 . CO^2H \end{cases} — CO^2H$$

L'*acide camphoronique*, $C^9H^{12}O^6 + H^2O$, se trouve dans les eaux mères de l'acide camphorique. Privé de son eau de cristallisation, il fond à 115° et distille sans décomposition.

Caoutchouc.

Diverses plantes de la famille des Euphorbiacées, des Apocynées, des Asclépiadées, des Sapotées, des Lobellacées et des Artocarpées fournissent un suc laiteux plus ou moins abondant, qui doit ses propriétés et son apparence à un carbure d'hydrogène tenu en émulsion et qui se sépare assez rapidement lorsque le suc extrait de la plante est abandonné à lui-même. Ce carbure constitue la partie essentielle du caoutchouc du commerce, où il se trouve mélangé à de petites quantités de produits étrangers, fournis par le suc ou par l'altération du carbure au contact de l'air.

C'est surtout dans les pays tropicaux et chauds que les plantes à caoutchouc acquièrent des dimensions suffisantes et contiennent une proportion de suc se prêtant à une exploitation industrielle.

Le suc, écoulé d'incisions ou de sections pratiquées sur les troncs du *Siphonia elastica* (Brésil), ou du *Ficus elastica* (Indes Orientales), est traité de diverses manières, selon le pays d'exploitation.

Au Brésil, il est recueilli à la surface de bouteilles ou vases en terre cuite, ayant la forme de poires. Les couches sont successivement séchées au feu, et lorsqu'il s'en est accumulé une épaisseur suffisante, on casse intérieurement le vase pour en faire sortir les fragments par l'orifice du goulot. On obtient ainsi le caoutchouc en poires, qui est toujours assez fortement coloré, par suite de l'altération provoquée par la dessiccation à chaud.

Aux Indes, on sèche le suc dans des vases plats. Le rendement est d'environ 30 parties de caoutchouc pour 100 de suc (caoutchouc en plaques).

Le suc subit quelquefois, avant d'être concrété, une purification qui élimine les parties solubles dans l'eau. A cet effet, il est abandonné à lui-même, après avoir été étendu d'eau. Le caoutchouc se sépare peu à peu de son émulsion ; une addition d'alun le contracte davantage. On le sépare et on l'exprime. Pour purifier le produit et obtenir un principe défini, on épuise successivement le caoutchouc brut par l'eau, l'alcool, l'éther. Le résidu non dissous est repris par le chloroforme, où il se dissout et la solution est précipitée par l'alcool. On obtient ainsi un corps blanc, qui représente le principe essentiel du caoutchouc. Sa composition correspond à la formule $(C^{10}H^{16})^r$ des terpènes ou polyterpènes.

Le caoutchouc purifié se dissout dans la benzine, le sulfure de carbone, le chloroforme. Comme dissolvant particulièrement convenable, Payen indique un mélange de 6 à 8 parties d'alcool absolu et 100 parties de sulfure de carbone.

Soumis à l'action de la chaleur, le caoutchouc commence par se ramollir et fondre, puis il se décompose, en donnant divers produits liquides et volatils, qui représentent des carbures moins condensés : isoprène C^5H^8, caoutchine $C^{10}H^{16}$, hévéène $C^{15}H^{24}$.

Le caoutchouc est fortement et rapidement attaqué par l'ozone. Il s'oxyde peu à peu à l'air, surtout sous l'influence de la lumière et de l'humidité, en devenant cassant et en perdant sa solubilité dans la benzine et l'essence de térébenthine.

L'élasticité du caoutchouc, qui le rend si précieux dans un grand nombre d'applications, ne subsiste qu'entre certaines limites de température. Vers 0° il devient dur, et au-dessus de 50° il se ramollit et les surfaces collent facilement par adhérence. On obvie à cet inconvénient en combinant le caoutchouc à une certaine proportion de soufre (vulcanisation du caoutchouc). A cet effet, on incorpore du soufre en poudre fine au caoutchouc, puis on soumet la masse à une température

de 125 à 130°; ou bien on plonge le caoutchouc dans un mélange de sulfure de carbone et de chlorure de soufre. Ce dernier procédé ne peut réussir que sur des feuilles assez minces.

Le caoutchouc du Gabon, fourni par de grandes lianes, renferme un dérivé diméthylé de la dambose. Le caoutchouc de Bornéo contient le même corps et un dérivé monométhylé.

Gutta-percha.

La gutta-percha est un produit voisin du caoutchouc; il en diffère cependant par quelques caractères intéressants au point de vue des applications. Elle se trouve dans le suc laiteux de plantes de la famille des Sapotées, notamment de l'*Isonondra percha* (Indes, îles de la Sonde). Ce suc, au lieu de se partager en deux couches, dont l'une aqueuse, comme celui qui donne le caoutchouc, se prend en une masse spongieuse coagulée. On isole le carbure qui forme la base de la gutta-percha de son mélange avec divers produits oxygénés, en suivant un procédé semblable à celui qui a été indiqué pour purifier le caoutchouc, ou bien on épuise par l'eau, l'acide chlorhydrique étendu et l'éther.

Le carbure purifié est incolore; il se ramollit vers 100° et se laisse pétrir et mouler à cette température; à 150° il fond. Sa composition répond à la formule $(C^{10}H^{16})^x$.

La distillation sèche conduit à des produits analogues à ceux que donne le caoutchouc.

L'ozone et l'oxygène de l'air, sous l'influence de la lumière solaire, agissent sur elle comme sur le caoutchouc.

Pour conserver les deux corps autant que possible sans altération, il convient de les maintenir sous l'eau et dans l'obscurité.

La gutta-percha, plus dure que le caoutchouc à la température ordinaire et moins élastique, sert surtout pour la confection d'objets où cette dernière qualité n'est pas autant en jeu et qui réclament une résistance plus grande. La possibilité de la mouler après ramollissement à 100° et son retour à l'état initial après refroidissement la rendent précieuse dans diverses applications (galvanoplastie, moulage des objets à reproduire).

Résines.

Les résines sont plutôt définies par leurs caractères physiques que par leur composition, leur constitution et leurs propriétés chimiques. Pour la plupart d'entre elles, la constitution est inconnue. Ce sont des

corps souvent solides, amorphes, cassants et à cassure dite résineuse, fusibles et décomposables par la chaleur, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'éther, la benzine, etc. Elles renferment de l'oxygène associé au carbone et à l'hydrogène. Un certain nombre de résines possèdent des caractères acides : leurs solutions alcooliques rougissent le tournesol; les lessives alcalines caustiques les dissolvent en donnant des savons dits *de résine*, dont les solutions précipitent les sels métalliques. D'autres résines, au contraire, sont neutres et ne se dissolvent pas dans les lessives.

Les résines sont très répandues dans l'organisme végétal, notamment dans les cellules de l'écorce (arbres résineux). Souvent elles sont en dissolution dans des carbures liquides, tels que les terpènes ou autres liquides ou huiles essentielles (térébenthines, baumes).

Sous le nom de *gommes résines* on désigne des exsudations ou sécrétions végétales formées par un mélange de résines et de gommes. Certaines résines, telles que la résine de dammar, la sandaraque, le mastic, sont en relations de composition assez nettes et rapprochées avec les terpènes et peuvent être envisagées comme produites par l'oxydation des terpènes au contact de l'air. Inversement, on peut admettre que dans les cellules végétales les carbures terpéniques prennent naissance par la réduction des résines. Les résines terpéniques résistent à l'action de la potasse fondante. D'autres, au contraire, se dédoublent dans ces conditions en divers composés définis : résorcine, phloroglucine, acide protocatéchique, etc.

Les principales résines sont :

La *colophane*, résidu de la distillation de la térébenthine avec l'eau. Elle est complètement soluble dans les lessives alcalines et se compose en majeure partie de l'anhydride d'un acide, l'acide abiétique ou sylvique $C^{44}H^{64}O^{5}$, qui cristallise dans l'alcool en lamelles fusibles à 139°. L'oxydation le convertit en acides isophtalique, trimellitique $C^{9}H^{6}O^{6}$ et térébique $C^{7}H^{10}O^{4}$.

La *résine de dammar*, extraite du *Dammara orientalis* (conifère), est formée d'acide dammarylique $C^{45}H^{74}O^{4}$ et de l'anhydride de cet acide $C^{45}H^{72}O^{3}$.

Le *mastic*, fourni par le *Pistacia lentiscus*, renferme une résine acide soluble dans l'alcool $C^{40}H^{62}O^{4}$, et une résine insoluble dans l'alcool $C^{40}H^{62}O^{2}$.

La *sandaraque*, fournie par le *Callitris quadrivalvis* (Amérique du Nord). Elle se compose de trois résines, $C^{40}H^{62}O^{5}$, $C^{40}H^{62}O^{6}$, $C^{40}H^{60}O^{6}$. La seconde est la plus importante.

Gomme laque. — S'écoule à la suite des piqûres du *Coccus lacca* sur les jeunes *pousses du Croton lacciferus* et du Ficus religiosa.

La *résine élémi*.

Les *diverses variétés de copal*, dont certaines, venant des côtes africaines, ont une origine fossile. On distingue le copal en dur, demi-dur, tendre, selon la facilité avec laquelle il peut être fondu.

Le *succin* est également une résine fossile.

Nommons encore la résine de gaïac, fournie par le *Guayacum officinale* (Indes Orientales), la gomme gutte, la résine d'eucalyptus, le galbanum, l'opopanax, le baume du Pérou, le sagapenum, le styrax, le baume de Tolu, la résine de xantorrhea, etc.

CHAPITRE XIII

PYRIDINE. — QUINOLÉINE. — LEURS DÉRIVÉS. — ALCALOÏDES NATURELS.

Constitution des bases pyridiques et quinoléiques.

La pyridine C^5H^5Az est le premier terme d'une série de bases tertiaires, homologues, dont les mieux connues doivent être envisagées comme des dérivés méthylés de la pyridine : monométhylé $C^5H^4(CH^3)Az$, *piccoline* : diméthylé $C^5H^3(CH^3)^2Az$, *lutidine* : triméthylé $C^5H^2(CH^3)^3Az$, *collidine*.

Ces bases prennent naissance par distillation sèche des composés organiques azotés. On les trouve dans le goudron de houille (partie soluble dans les acides, où elles sont accompagnées d'aniline et de ses homologues, ainsi que de bases quinoléiques). L'huile animale de Dippel en contient de fortes proportions.

La distillation de la quinine et de la cinchonine, ainsi que celle d'autres alcaloïdes naturels, donne des mélanges de bases pyridiques et quinoléiques.

Les bases quinoléiques [C^9H^7Az (quinoléine) et $C^nH^{2n-11}Az$ (homologues de la quinoléine)] étant soumises à l'oxydation donnent des acides bibasiques ou dicarboxyliques qui peuvent, en perdant $2CO^2$ sous l'influence des alcalis, engendrer des bases pyridiques. Ainsi

$$\underset{\text{Quinoléine.}}{C^9H^7Az} + O^8 = \underset{\text{Acide dicarboxylique.}}{C^7H^5Az : (CO^2H)^2} + \underset{\text{Acide oxalique.}}{C^2H^2O^4};$$

$$\underset{\text{Acide dicarboxylique}}{C^7H^5Az : (CO^2H)^2} = 2CO^2 + \underset{\text{Pyridine.}}{C^5H^5Az}.$$

Ces réactions très nettes établissent une relation simple entre les bases quinoléiques et la pyridine ou ses monologues.

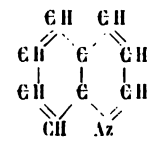
Elles rappellent la relation qui existe entre la naphtaline et la benzine.

On a, en effet :

$$\underset{\text{Naphtaline.}}{C^{10}H^8} + O^8 = \underset{\text{Acide phtalique.}}{C^6H^4 : (CO^2H)^2} + \underset{\text{Acide oxalique.}}{C^2H^2O^4};$$

$$C^6H^4 : (CO^2H)^2 = 2CO^2 + C^6H^6.$$

La constitution de la quinoléine et des bases quinoléiques est établie par un assez grand nombre de synthèses, qui conduisent toutes à faire envisager la première comme formée de deux noyaux benziniques ayant 2 atomes de carbone communs, comme dans la naphtaline, l'un des groupes CH de l'un des noyaux étant remplacé par Az :



En effet :

1° L'hydrocarbostyrile ou anhydride intérieur de l'acide orthoamidophénylpropionique,

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH^2 . CH^2 \\ AzH \end{matrix} \right\rangle CO = C^9H^9AzO,$$

traité par le perchlorure de phosphore, donne un bichlorure de formule $C^9H^5Cl^2Az$ ou

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH : CCl \\ Az \end{matrix} \right\rangle CCl,$$

que l'acide iodhydrique transforme en quinoléine

$$C^9H^7Az$$

ou

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} CH : CH \\ Az \end{matrix} \right\rangle CH.$$

2° L'allylaniline $C^6H^5 . AzH . CH^2 . CH : CH^2$ chauffée en contact avec l'oxyde de plomb perd de l'hydrogène et se change en quinoléine

$$C^6H^4 . Az : CH . CH : CH$$

par une voie analogue à celle qui donne de la naphtaline avec le phénylbutylène

$$C^6H^5 . CH^2 . CH^2 . CH : CH^2 - H^4 = C^6H^4 . CH : CH . CH : CH$$

ou de l'indol avec l'éthylaniline.

La synthèse de la quinoléine par l'action de la glycérine sur l'aniline, en présence de l'acide sulfurique et d'un corps oxydant, conduit à la même notion.

$$C^6H^5 . AzH^2 + CH^2(OH) . CH(OH) . CH^2(OH)$$

donne d'abord par déshydratation un terme de passage

$$C^6H^4 . AzH . CH^2 . CH : CH$$

qui, en perdant H^2 sous l'influence du corps oxydant, forme

$$C^6H^4 . Az : CH . CH : CH \text{ (quinoléine).}$$

3° Dans le même ordre d'idées, on explique aisément la transformation en quinoléine de l'aldéhyde cinnamique orthoamidé

$$C^6H^4 \begin{cases} CH : CH . CHO \\ AzH^2 \end{cases}$$

qui, perdant H^2O, donne

$$C^6H^4 \begin{cases} CH : CH . CH \\ Az \end{cases};$$

de même l'acide orthoamidocinnamique fournit l'oxyquinoléine

$$C^6H^4 \begin{cases} CH : CH . CO^2H \\ AzH^2 \end{cases} - H^2O = C^6H^4 \begin{cases} CH : CH . C(OH) \\ Az \end{cases}.$$

L'acétone cinnamique orthoamidée engendrera la méthylquinoléine

$$C^6H^4 \begin{cases} CH : CH . CO . CH^3 \\ AzH^2 \end{cases} - H^2O = C^6H^4 \begin{cases} CH : CH . C . (CH^3) \\ Az \end{cases}.$$

De même l'aldéhyde benzoïque orthoamidé $C^6H^4 \begin{cases} COH \\ AzH^2 \end{cases}$ s'unit à l'acétone ou aux aldéhydes, sous l'influence des lessives alcalines; on a

$$C^6H^4 \begin{cases} COH \\ AzH^2 \end{cases} + CH^3 . CO . CH^3$$
$$= H^2O + C^6H^4 \begin{cases} CH : CH . CO . CH^3 \\ AzH^2 \end{cases};$$

ce dernier corps en perdant H^2O engendre la méthylquinoléine.

La production d'une *méthylquinoléine* par l'action de l'acide sulfu-

rique ou de l'acide chlorhydrique sur un mélange d'aniline et de paraldéhyde s'explique d'une manière analogue. On peut admettre que le paraldéhyde se change d'abord en aldol,

$$\mathrm{CH^3 . CH(OH) . CH^2 . COH},$$

qui s'unirait à l'aniline par suite d'une double déshydratation et d'une perte d'hydrogène :

$$\left.\begin{matrix}\mathrm{CH^3 . CH(OH) . CH^2 . COH}\\ \mathrm{C^6H^5 . AzH^2}\end{matrix}\right\} - 2\mathrm{H^2O} - \mathrm{H^2}$$

$$= \left.\begin{matrix}\mathrm{CH^3 . C : CH . CH}\\ \mathrm{C^6H^4 . Az}\end{matrix}\right\}$$

En admettant cette constitution pour la quinoléine et en la représentant par la formule

$$\mathrm{C^4H^4 : C^2 : C^5H^5 . Az},$$

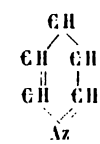
on se rend très bien compte de la formation, par voie d'oxydation, d'un acide dicarboxylique aux dépens du groupe $\mathrm{C^4H^4}$ de gauche :

$$\left.\begin{matrix}\mathrm{CO^2H}\\ \mathrm{CO^2H}\end{matrix}\right\} \mathrm{C^2 : C^5H^5Az}.$$

La constitution de la pyridine devient alors

$$\mathrm{C^2H^2 : C^5H^5Az}$$

ou



Elle représente une benzine dans laquelle un des groupes CH est remplacé par son équivalent Az. Bien que cette formule de structure ne puisse encore s'appuyer sur une réaction synthétique des bases pyridiques, elle est rendue très probable par ce fait qu'aucune des conséquences qui en découlent n'a été infirmée par l'expérience.

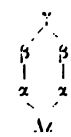
D'après cette structure, la pyridine serait une base tertiaire, ainsi que ses homologues formés par substitution de résidus forméniques à un ou plusieurs des 5 atomes d'hydrogène ; la pyridine et les homologues formant une chaîne fermée doivent offrir une résistance spéciale à l'action des agents chimiques, qui pourront la modifier, mais sans détruire le noyau fondamental.

Les homologues de la pyridine, de même que les homologues de la benzine, fourniront par oxydation des acides mono, di, tri, polycarboxyliques, suivant que dans ces homologues il y aura une, deux ou plusieurs chaînes latérales. Ces acides carboxyliques chauffés avec un alcali régénèrent la pyridine, de même que les acides benzoïque, phtalique, etc., se changent en benzine.

On voit ainsi que l'histoire chimique de la pyridine et des bases pyridiques est calquée sur celle de la benzine et des carbures C^nH^{2n-6}, les caractères basiques de la première étant mis à part.

Les considérations fondées sur l'isomérie des produits de substitution de la pyridine envisagée comme l'analogue de la benzine viennent encore à l'appui de la théorie. Un dérivé monosubstitué de la pyridine est l'analogue d'un dérivé bisubstitué de la benzine et doit offrir trois modifications. Un dérivé bisubstitué de la pyridine (la substitution étant répétée deux fois avec le même groupe) est l'analogue d'un dérivé trisubstitué de la benzine, fait au moyen de deux groupes distincts, dont l'un entre deux fois dans la molécule. Il doit en exister six modifications. Ces conséquences s'accordent avec l'observation des faits.

Avec la forme hexagonale, on voit qu'il existe trois positions distinctes de l'hydrogène par rapport à Az; on les désigne généralement par les lettres grecques α, β, γ :



Bases pyridiques et dérivés.

La source la plus abondante des bases pyridiques se trouve dans l'huile animale de Dippel, condensée pendant la distillation des os en vase clos (fabrication du noir animal). On agite cette huile, ou les diverses fractions provenant de la rectification, avec de l'acide sulfurique dilué de 25 à 50 fois son poids d'eau; celui-ci s'empare des bases pyridiques et les dissout. La couche aqueuse est concentrée, afin de chasser et de résinifier le pyrrol et les homologues du pyrrol qui ont pu se dissoudre partiellement. Les bases pyridiques sont alors isolées par une lessive de soude concentrée. On déshydrate l'huile surnageante au moyen de soude caustique solide et l'on soumet au fractionnement (Anderson).

Williams et Thenius ont démontré la présence de bases pyridiques dans les produits de la distillation des schistes bitumineux du Dorsetshire et de la houille.

On a encore obtenu de la pyridine : par l'action de l'anhydride phosphorique sur le nitrate d'amyle,

$$C^5H^{11}.AzO^5 - 3H^2O = C^5H^5Az;$$

par réduction d'une solution alcoolique d'azoamidonaphtaline au moyen de l'étain et de l'acide chlorhydrique. La naphtylène-diamine, qui est le produit direct de cette réduction, présente en effet une formule double de celle de la pyridine :

$$C^{10}H^7.Az^2.C^{10}H^6.AzH^2 + H^4$$
$$= \underset{\text{Naphtylamine}}{C^{10}H^7.AzH^2} + \underset{\text{Naphtylène-diamine.}}{AzH^2.C^{10}H^6.AzH^2} (= 2C^5H^5Az).$$

Ramsay a obtenu de petites quantités de pyridine en soumettant à l'action de la chaleur un mélange d'acétylène et d'acide cyanhydrique.

En dirigeant de l'éthylallylamine sur de l'oxyde de plomb incandescent, on forme également de petites quantités de pyridine :

$$C^3H^5.AzH.C^2H^5 \text{ ou } C^5H^{11}Az - H^6 = C^5H^5Az.$$

Les bases pyridiques sont liquides, incolores, douées d'une odeur spéciale. La pyridine elle-même est miscible à l'eau, mais ses homologues deviennent rapidement insolubles à mesure que le nombre des branches forméniques augmente.

Les bases pyridiques s'unissent directement aux iodures forméniques pour donner des iodures d'ammonium tétrasubstitués, que l'oxyde d'argent convertit en hydrates d'ammonium. Ces iodures, chauffés avec de la soude caustique solide, développent une odeur fortement piquante.

Le sodium provoque la polymérisation des bases pyridiques et la formation de dipyridines.

L'acide azotique et le mélange oxydant de bichromate de potasse et d'acide sulfurique étendu n'ont qu'une action très lente sur les homologues de la pyridine, tandis que le permanganate transforme aisément les branches latérales forméniques en groupes carboxyliques qui restent soudés au noyau pyridique :

$$C^5H^4Az.CH^3 + O^3 = C^5H^4Az.CO^2H + H^2O.$$

Les chloroplatinates des bases pyridiques $(C^nH^{2n-5}Az.HCl)^2.PtCl^4$ se dédoublent sous l'influence de l'eau bouillante en acide chlorhydrique et en sel modifié $(C^nH^{2n-5}Az.Cl)^2.PtCl^2$, qui forme avec une partie du chloroplatinate non altéré une combinaison moléculaire :

$$(C^nH^{2n-5}Az.HCl)^2PtCl^4 + (C^nH^{2n-5}Az.Cl)^2PtCl^2.$$

Cette transformation permet de distinguer les bases pyridiques des bases quinoléiques. Les chloroplatinates de ces dernières ne subissent aucune altération par une ébullition prolongée avec l'eau. Il y a plus : elle établit une ligne de démarcation entre les divers groupes de bases pyridiques, si l'on tient compte de la facilité avec laquelle la modification peut être effectuée. Ainsi les chloroplatinates pyridiques obtenus par la brucine et la cinchonine, ceux dérivés du goudron de houille, s'altèrent rapidement même dans l'eau tiède. Au contraire, les chloroplatinates pyridiques de l'huile animale de Dippel ne se modifient que par une ébullition prolongée (Echsner de Coninck).

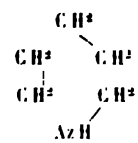
Pyridine, C^5H^5Az. — Liquide à odeur forte; densité = 0,986 à 0°; bout à 116°,7 ; miscible à l'eau.

La pyridine a une grande tendance à former avec l'eau des combinaisons moléculaires douées d'une stabilité remarquable. On a pu isoler une combinaison de cet ordre, de formule $C^5H^5Az.3H^2O$, bouillant entre 92 et 93°.

Le chlorhydrate $C^5H^5Az.HCl$ est déliquescent.

Le chloroplatinate $(C^5H^5Az.HCl)^2.PtCl^4$ est peu soluble.

Le sodium en présence de l'alcool la convertit en un hexahydrure $C^5H^{11}Az$ ou



identique avec la pipéridine et que les oxydants ramènent à l'état de pyridine.

Chauffée avec l'acide sulfurique fumant, la pyridine se change en acide monosulfoné β. Le sel de soude chauffé avec du cyanure de potassium produit la pyridine cyanée β (aiguilles fusibles à 48°), d'où dérive par hydratation normale l'acide β-carboxylique ou nicotique. Le même dérivé sulfoné β, fondu avec de la potasse, donne l'oxypyridine β $C^5H^4(OH)Az$, fusible à 125°, colorable en rouge par le perchlorure de fer; celle-ci, distillée avec de la poudre de zinc, régénère la pyridine. On connaît les deux autres oxypyridines α et γ. La première (α) prend naissance par la distillation du sel d'argent de l'acide oxyquinoléique; elle fond à 107°. La seconde (γ) se forme aux dépens de l'acide oxypicolique; elle fond à 148°.

Dipyridine, $C^{10}H^{10}Az^2$. — Liquide oléagineux; bout entre 286 et 290°. Elle prend naissance par condensation de la pyridine sous l'influence du sodium. On abandonne pendant quelques jours 5 parties de

pyridine avec 1 partie de sodium. Le permanganate de potasse la transforme en dipyridyle para $C^{10}H^8Az^2 = Az.C^5H^4.C^5H^4.Az$, qui fond à 114°, bout à 304° et se sublime en longues aiguilles.

Le dipyridyle para prend naissance, en même temps que la dipyridine, par l'action du sodium sur la pyridine.

En chauffant avec précaution au bain-marie 1 partie de pyridine et 2 parties d'acide monochloracétique, on obtient le chlorhydrate de la bétaïne pyridique :

$$C^5H^5Az + CH^2Cl.CO^2H = ClH.C^5H^5Az\left\langle\begin{matrix}CH^2.CO\\O\end{matrix}\right..$$

La base se retire par l'oxyde d'argent.

Homologues de la pyridine.

L'huile animale de Dippel contient un certain nombre d'homologues de la pyridine, représentés quelquefois par deux ou plusieurs isomères. D'après leurs produits d'oxydation, on doit les envisager comme des dérivés méthylés. Ces homologues de la pyridine se forment encore par transposition moléculaire, lorsqu'on chauffe vers 300° les iodures de la forme $C^5H^5Az\left\langle\begin{matrix}R\\I\end{matrix}\right.$, obtenus par union des iodures forméniques avec la pyridine. L'azote pentatomique redevient triatomique par suite de la production d'un iodhydrate de pyridine substituée $C^5H^4RAz.HI$.

De même que la pipéridine ou hexahydrure de pyridine se transforme par voie d'oxydation en pyridine, les pipéridines substituées à radicaux alcooliques fournissent des pyridines substituées.

Picolines ou méthylpyridines. — L'huile de Dippel fournit les deux modifications α et β, que l'on sépare partiellement par distillation fractionnée, la première bouillant à 133° et la seconde à 140°. La séparation totale ne réussit qu'en faisant intervenir le perchlorure de platine, qui précipite d'abord le chlorhydrate α. Oxydée par le permanganate, la picoline α fournit un acide monocarboxylique α (acide picolique) $C^5H^4Az.CO^2H$ et la picoline β donne son isomère β (acide nicotique). Weidel et Ost ont de plus isolé de l'huile animale de Dippel une troisième modification γ.

La méthylpyridine γ se forme par la distillation sèche de l'acroléine-ammoniaque :

$$2\,C^3H^4O + AzH^3 = C^6H^7Az + 2H^2O.$$

On l'obtient aussi en chauffant à 260° le tribromure d'allyle avec de

l'alcool chargé d'ammoniaque :

$$2\,C^2H^5Br^3 + AzH^3 = C^6H^7Az + 6\,BrH.$$

On forme encore des picolines :

1° Par l'action de la chaux vive sur le sel de potasse de l'acide picolinodicarbonique ;

2° En chauffant un mélange d'acétamide, de glycérine et d'anhydride phosphorique ;

3° Par distillation avec la chaux de l'acide méthylpyridodicarbonique dérivé par oxydation de l'aldéhydine.

Lutidines ou diméthylpyridines. — On a retiré des lutidines de l'huile animale de Dippel, du goudron de schistes bitumineux et de tourbe.

En chauffant avec la chaux le sel de potasse de l'acide lutidinotricarbonique, on obtient également une lutidine.

L'huile animale fournit deux lutidines, qui s'accumulent dans les portions des bases fractionnées entre 150 et 170°. La lutidine α bout vers 156°. La lutidine β bout à 166° ; elle se trouve aussi parmi les produits de la décomposition de la cinchonine par la potasse fondante. Par oxydation de la lutidine brute au moyen du permanganate de potasse on obtient deux acides isomères, pyridodicarboniques $C^5H^3Az : (CO^2H)^2$, l'acide lutidique et l'acide isocinchoméronique, correspondant aux deux lutidines.

Éthylpyridines, $C^5H^4(C^2H^5)Az$. — L'action de la chaleur sur l'iodéthylate de pyridine fournit deux éthylpyridines isomères α et γ, bouillant la première à 160° et la seconde à 152°, et donnant par oxydation de l'acide picolique et de l'acide isonicotique isomères $C^5H^4Az . CO^2H$.

Dans les produits volatils de décomposition de la cinchonine et de la brucine on trouve une éthylpyridine bouillant à 165° et transformable par oxydation en acide nicotique (dérivé β).

On a préparé également les propylpyridines α (174°) et γ (160-164), les isopropylpyridines α (167°) et γ (158°) ; les phénylpyridines α (269°), β (270°), γ (275°).

Collidines ou triméthylpyridines, $C^5H^2(CH^3)^3Az$. — On en connaît plusieurs modifications ; elles se rencontrent dans l'huile de Dippel, les goudrons de schistes bitumineux et de tourbe, dans les têtes d'alcools bruts. Celle qu'on retire de l'huile animale bout à 179°. La collidine obtenue par la distillation de la cinchonine avec la potasse caustique bout à 195°.

L'aldéhydine formée par l'action de l'ammoniaque en solution alcoo-

lique sur le bromure d'aldéhydène à 160°, d'après l'équation

$$4\,[C^2H^4Cl^2] + AzH^3 = C^8H^{11}Az + 8\,HCl,$$

bout à 180°.

L'aldéhydine a en outre été préparée par la distillation de l'aldolammoniaque, par distillation de l'acide trigénique $(C^4H^7Az^3O^3)^x$ formé par l'action de l'acide cyanique sur l'aldéhyde.

Les autres bases pyridiques retirées des goudrons de houille, des goudrons de schistes bitumineux ou des produits de décomposition de la cinchonine par la potasse caustique sont :

La parvoline α (188°), la parvoline β (220°), $C^9H^{15}Az$;

La corindine (211°), $C^{10}H^{15}Az$;

La rubidine (230°), $C^{11}H^{17}Az$.

Acides pyridocarboniques.

Ils se forment lorsqu'on oxyde par le permanganate de potasse les homologues de la pyridine. La base est versée peu à peu dans une quantité suffisante d'une solution bouillante de permanganate de potasse dans 25 fois son poids d'eau. Les pyridines monosubstituées donnent des acides monocarboniques, les pyridines bisubstituées fournissent des acides dicarboniques. Comme pour les homologues de la benzine, le rameau forménique est transformé en groupe carboxylique simple, que ce soit du méthyle, de l'éthyle ou du propyle. Un certain nombre de ces acides ont aussi été obtenus par oxydation des alcaloïdes naturels : quinine, cinchonine, nicotine, etc.

Les acides monocarboniques sont solides, cristallisables, insolubles dans l'éther et jouissent encore de propriétés basiques qui les rendent aptes à s'unir aux acides forts. Ils perdent CO^2 par distillation avec la chaux. Les acides polycarboniques ne sont plus basiques. Bouillis seuls ou avec de l'acide acétique cristallisable, ils perdent successivement CO^2 et se changent finalement en acides monocarboniques, en dégageant $2\,CO^2$, $3\,CO^2$:

$$C^5H^2Az : (CO^2H)^5 \text{ donne } C^5H^5Az : (CO^2H)^2 + CO^2 ;$$
$$C^5H^5Az : (CO^2H)^2 \text{ donne } C^5H^5Az . CO^2H + CO^2 ;$$
$$C^5H^5Az . CO^2H \text{ donne } C^5H^5Az + CO^2.$$

Nous nous contenterons de très courtes notices sur ces divers acides.

1° *Acide picolique*, $C^5H^4Az . CO^2H$ (α). — Très soluble dans l'eau et l'alcool. Fines aiguilles ; fond à 135°, sublimable. Oxydation de la picoline α.

2° *Acide nicotique*, $C^5H^4Az.CO^2H(\beta)$. — Aiguilles fusibles à 228°. Oxydation de la nicotine, des β-méthyl et éthylpyridines, hydratation de la β-cyanopyridine; élimination de CO^2 dans les acides quinoléique, cinchoméronique et isocinchoméronique $C^5H^3Az:(CO^2H)^2$ isomères.

3° *Acide isonicotique*, $C^5H^4Az.CO^2H(\gamma)$. — Se sublime sans fondre; aiguilles. Décomposition partielle des acides cinchoméronique et lutidique isomères (pyridodicarboniques).

Acides pyridodicarboniques, $C^5H^3Az:(CO^2H)^2$. — On en connaît plusieurs modifications :

1° *Acide quinoléique*. — Prismes fusibles à 222°. Se transforme à 160° en acide nicotique en perdant CO^2. Oxydation de la quinoléine.

2° *Acide cinchoméronique*. — Prismes fusibles à 258° avec perte de CO^2. Oxydation de la quinine, de la cinchonine et de la cinchonidine par l'acide azotique.

3° *Acides lutidique et isocinchoméronique*. — Fusibles à 219 et à 236°. Oxydation des lutidines.

Acides pyridotricarboniques, $C^5H^2Az:(CO^2H)^3$. — On en connaît plusieurs modifications. Les plus importantes sont obtenues :

1° Par oxydation complète au moyen du permanganate des bases des quinquinas ;

2° Par oxydation de la quinoléine monocarbonique,

$$C^9H^6:C^2:C^5H^2Az.CO^2H.$$

L'oxydation de la collidine monocarbonique fournit un dérivé tétracarbonique,

$$C^5H(CH^3)^3Az.CO^2H$$

qui donne

$$C^5HAz(CO^2H)^4.$$

De même la collidine dicarbonique

$$C^5(CH^3)^3Az:(CO^2H)^2$$

donne la pyridine pentacarbonique

$$C^5Az(CO^2H)^5.$$

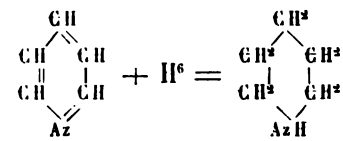
Hydropyridines.

Pipéridine ou hexahydrure de pyridine, $C^5H^{11}Az$. — Sous l'influence de la potasse alcoolique, le pipérin, principe cristallisable extrait du poivre noir, se dédouble nettement en acide pipérique et en une base de formule $C^5H^{11}Az$, la *pipéridine*. On obtient également

celle-ci en distillant le pipérin avec de la chaux sodée :

$$\underset{\text{Pipérin.}}{C^{17}H^{19}AzO^{3}} + H^{2}O = \underset{\text{Pipéridine.}}{C^{5}H^{11}Az} + \underset{\text{Acide pipérique.}}{C^{12}H^{10}O^{4}}.$$

La pipéridine oxydée par l'acide sulfurique concentré, à 300°, perd 6 atomes d'hydrogène et se convertit en pyridine. Suivant A. W. Hofmann, on convertit aussi nettement la pipéridine en pyridine lorsqu'on traite l'acétylpipéridine par le brome. Cette réaction établit la relation très simple qui relie ces deux bases. Elle est confirmée par la transformation inverse de la pyridine en pipéridine par voie d'hydrogénation. On réussit le mieux, et les rendements sont théoriques, en traitant par le sodium une solution alcoolique de pyridine. On a



La pyridine, base tertiaire, se trouve ainsi convertie en amine secondaire : ce qui est conforme à la réalité.

La pipéridine est liquide, bout à 106°. Son odeur rappelle le poivre et l'ammoniaque. Sa réaction est alcaline. Elle s'unit à 1 équivalent d'acide, pour donner des sels cristallisés. Son rôle d'amine secondaire est établi par l'existence de dérivés à radicaux alcooliques et acides et d'un dérive nitrosé.

En soumettant à l'action du sodium, en présence de l'alcool, les homologues de la pyridine, on a pu former des pipéridines méthylées, éthylées, propylées, isopropylées, dans le noyau benzinique, tandis que par l'action des iodures alcooliques sur la pipéridine on forme des bases isomères, modifiées dans le groupe imide AzH :

Méthylpipéridine $C^{5}H^{10}Az(CH^{3})$, bout à 107°;

Éthylpipéridine $C^{5}H^{10}Az(C^{2}H^{5})$, bout à 128°;

Benzoylpipéridine $C^{5}H^{10}Az(C^{7}H^{5}O)$, corps solide.

Les propyl et isopropylpipéridines modifiées dans le noyau $C^{5}H^{9}(C^{3}H^{7})AzH$ sont surtout intéressantes à cause de leurs grandes analogies avec la conicine, alcaloïde de la ciguë. Ainsi l'α-isopropylpipéridine, formée par hydrogénation de l'α-isopropylpyridine, ne diffère de la conicine que par son inactivité optique.

Conicine, $C^{8}H^{17}Az = C^{5}H^{9}(C^{3}H^{7})AzH$. — Cette base, contenue dans les semences du *Conium maculatum*, ou ciguë vireuse, est liquide, incolore, d'une odeur suffocante. Elle bout à 167°, se dissout dans 90 parties d'eau; elle absorbe 25 pour 100 de son poids d'eau, dont elle aban-

donne une partie, en devenant trouble, sous l'influence de la chaleur. Elle dévie à droite le plan de la lumière polarisée.

On l'extrait en épuisant les semences de ciguë par l'acide acétique ou en les distillant avec du carbonate de soude. Le chlorhydrate de conicine, chauffé avec de la poudre de zinc, donne l'α-propylpyridine ou conyrine. Celle-ci, chauffée avec de l'acide iodhydrique, régénère la conicine, que l'on doit envisager, d'après cela, comme l'hexahydrure de l'α-propylpyridine.

Oxydée par l'acide azotique, la conicine se convertit en acide butyrique,

$$C^8H^{17}Az + H^2O + O^5 = 2C^4H^8O^2 + AzH^3.$$

Avec le permanganate on obtient l'acide α-pyridinocarbonique.

L'acide iodhydrique concentré et chaud donne l'octane normal.

L'existence de dérivés monacétylés, monométhylés ou éthylés dans le groupe AzH et d'un dérivé nitrosé fixe sa fonction comme amine secondaire.

L'hypobromite de soude convertit la conicine en un composé bromé $C^8H^{16}BrAz$, que les alcalis dédoublent en BrH et en deux bases isomères $C^8H^{15}Az$, dont l'une est tertiaire et l'autre secondaire et doit s'écrire $C^8H^{14}AzH$. A ces bases se rattache leur isomère, la paraconicine, obtenue par l'action de l'ammoniaque, à chaud, sur l'aldéhyde butyrique normal. Elle bout à 168-170° et se rapproche beaucoup de la conicine. D'après ses produits d'oxydation (acide butyrique et acide pyridinocarbonique), on peut l'envisager comme un tétrahydrure de propylpyridine.

La nitrosoconicine chauffée avec l'anhydride phosphorique fournit un carbure bouillant à 125°, le conylène C^8H^{14}.

Les semences de ciguë renferment un second alcaloïde, la conhydrine, cristallisable en lamelles fusibles à 120° et bouillant à 240°. Il passe en dernier, lorsqu'on distille la semence avec de l'eau et du carbonate de soude. Sa composition, exprimée par la formule $C^8H^{17}AzO$, la rattache à la conicine.

Nicotine, $C^{10}H^{14}Az^2$. — Cet important alcaloïde, contenu dans les feuilles de tabac (*Nicotiana tabacum*), peut être envisagé comme le tétrahydrure d'une dipyridine. En effet, l'oxydation par le permanganate la convertit en acide nicotique ou pyridinocarbonique ; chauffée avec du soufre ou du cuivre, elle perd H^4 et donne une dipyridine $C^{10}H^{10}Az^2$; elle joue le rôle de base biacide, bitertiaire. La nicotine constitue un liquide oléagineux, incolore, d'une odeur suffocante, bouillant à 250° avec décomposition partielle ; on peut l'entraîner entre 150 et 200° dans un courant d'hydrogène. Elle est soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther; très vénéneuse : une goutte de nicotine suffit pour tuer un chien de forte taille.

Les diverses variétés de tabac en contiennent des proportions variant de 2 à 8 pour 100; elle s'y trouve en combinaison avec l'acide malique. Son extraction est fort simple. On épuise par l'eau les feuilles de tabac hachées, en laissant macérer vingt-quatre heures à froid et en portant ensuite pendant quelque temps à l'ébullition. Les solutions, rapprochées par concentration, sont finalement distillées avec de la chaux éteinte (10 parties de chaux vive pour 100 de tabac). Les liquides, distillés jusqu'à cessation d'odeur, sont acidulés légèrement avec de l'acide oxalique et évaporés au bain-marie à consistance demi-sirupeuse. En traitant le résidu par une lessive très concentrée de potasse caustique, une partie de la nicotine mise en liberté vient surnager sous la forme d'un liquide oléagineux, que l'on décante. La portion de la base restée en solution dans la lessive peut être extraite par agitation avec de l'éther. Après élimination de l'éther, on réunit le résidu à la première portion et on fractionne dans un courant d'hydrogène, en évitant l'emploi du caoutchouc.

Pour purifier le produit brut, on en forme une solution concentrée de sulfate, que l'on agite avec de l'éther pour éliminer les parties non basiques et on isole de nouveau la base par la potasse caustique.

BASES QUINOLÉIQUES ET DÉRIVÉS.

Les bases quinoléiques $C^nH^{12n-1}Az$ dérivent de la quinoléine C^9H^7Az, dont nous avons déjà indiqué la constitution et les principaux modes de synthèse. Elles sont liquides, fortement odorantes, très peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et dans l'éther.

Le permanganate de potasse les oxyde en donnant des acides dicarbopyridiques.

Les plus importantes de ces bases, outre la quinoléine, sont :

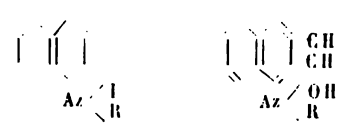
1° Les méthylquinoléines : α ou quinaldine ; γ ou lépidine ;

2° Les diméthylquinoléines, cryptidine, etc. ;

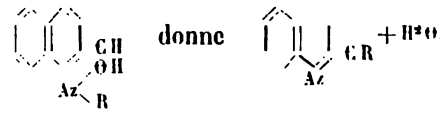
3° L'éthylquinoléine ;

4° Les phényliquinoléines.

Les quinoléines fonctionnent de même que les pyridines comme bases tertiaires, susceptibles de s'unir directement aux iodures à radicaux alcooliques. Ces iodures, comparables aux iodures d'ammonium tétrasubstitués, donnent avec l'oxyde d'argent humide des bases hydroxylées puissantes :



Les bases hydroxylées peuvent, à leur tour, perdre de l'eau en donnant des bases tertiaires quinoléiques, probablement par suite d'une transposition intramoléculaire du radical alcoolique :



Outre les méthodes synthétiques relatées plus haut, qui permettent d'obtenir la quinoléine et ses homologues, notamment par l'action de l'aniline ou de ses homologues sur la glycérine, en présence de l'acide sulfurique et de la nitrobenzine ou de ses homologues, nous signalerons encore, comme sources de ces bases : les goudrons d'os, de houille, de schistes bitumineux ; la distillation des alcaloïdes des quinquinas, et notamment de la cinchonine avec de la potasse.

Quinoléine, C^9H^7Az.

Liquide incolore, réfringent, à odeur forte. Bout à 235°,6 sous une pression de 700 millimètres. Densité à 20° = 1,0947. Elle brunit au contact de l'air.

Elle fut découverte par Gerhardt et obtenue par la distillation de la cinchonine avec de la potasse caustique.

La méthode la plus avantageuse pour préparer la quinoléine est fondée sur l'action de l'aniline et de la nitrobenzine sur un mélange de glycérine et d'acide sulfurique.

Les rendements sont d'environ 60 pour 100 de la dose théorique (S. Kraup). On mélange 24 grammes de nitrobenzine, 38 grammes d'aniline, 120 grammes de glycérine sirupeuse et 100 grammes d'acide sulfurique. La masse est d'abord chauffée avec précaution jusqu'à commencement de réaction; à ce moment, on abat le feu pour laisser se calmer la première réaction, très vive au début. On fait ensuite bouillir pendant quelques heures avec réfrigérant à reflux, afin de terminer la transformation. Après refroidissement, on ajoute de l'eau, on distille la nitrobenzine non modifiée, on ajoute de la soude et l'on fait passer par le secours de la vapeur d'eau la quinoléine devenue libre. On a cru trouver des différences entre les quinoléines de diverses origines en se fondant sur des réactions colorées, telles que la coloration rouge que donne la quinoléine du goudron de houille avec le chloroforme benzylique $C^6H^5.CCl^3$, la coloration jaune que fournit la même quinoléine et celle qui est dérivée de la cinchonine sous l'influence de l'anhydride

phtalique. Elles sont dues à la présence dans les produits d'une certaine proportion de quinaldine (quinoléine méthylée). La quinoléine pure, quelle que soit son origine, ne les donne pas.

Il est également prouvé aujourd'hui que le bleu de quinoléine ou cyanine, obtenu par l'action de l'iodure d'amyle sur la quinoléine de cinchonine, en présence d'un alcali caustique, ne se forme que lorsque la quinoléine contient de la lépidine.

La quinoléine s'unit à 1 équivalent d'acide pour donner des sels cristallisables, généralement solubles. Le bichromate $CrO^7H^2.(C^9H^7Az)^2$ est caractéristique en raison de son peu de solubilité (1 partie de ce sel exige pour se dissoudre à 10° 274,5 parties d'eau). Il cristallise en aiguilles jaunes, brillantes, fusibles à 165°, qui font explosion lorsqu'on les chauffe brusquement.

Parmi les dérivés assez nombreux de la quinoléine, nous mentionnerons :

1° Les combinaisons avec les iodures à radicaux alcooliques qui se présentent sous forme de cristaux jaunes ou jaune-verdâtre, de formule $C^9H^7Az.RI$, et que l'oxyde d'argent humide convertit en bases hydroxylées $C^9H^7Az.R(OH)$, iodométhylate, iodéthylate, iodamylate de quinoléine.

2° La bétaïne quinoléique, formée par l'action de l'acide monochloracétique sur la quinoléine :

$$C^9H^7Az + C^2H^3ClO^2 = ClH + C^9H^7Az\left\langle\begin{matrix}CH^2\\CO\end{matrix}\right\rangle O.$$

3° La diquinoléine $C^{18}H^{14}Az^2$, cristallisant en aiguilles jaunes, fusibles à 114°, soluble dans les acides étendus avec une coloration rouge. Se forme lorsqu'on chauffe le chlorhydrate de quinoléine à 180° ou la base avec de l'amalgame de sodium à 10 pour 100.

Lorsqu'on chauffe la quinoléine avec du sodium (15 pour 100) à 192°, on obtient une seconde base condensée, différant de la précédente par H^2 en moins, diquinolyline $C^{18}H^{12}Az^2$; elle fond à 177°.

Sous l'influence du chlorure de benzoyle à 250°, il se forme un isomère de la quinolyline, fusible à 191°.

L'hydrogène naissant (poudre de zinc et ammoniaque, amalgame de sodium en présence de l'alcool, poudre de zinc et acide acétique) convertit la quinoléine en une base $C^{18}H^{18}Az^2$, amorphe et fusible à 161°.

Les réducteurs acides (zinc ou étain et acide chlorhydrique) donnent une tétrahydroquinoléine $C^9H^{11}Az$, liquide et bouillant à 244°.

On forme des quinoléines monochlorées soit en traitant le carbo-[illegible]le par le perchlorure de phosphore additionné d'un peu d'oxy-

chlorure à 140°.

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} C^2H^2 \\ AzH \end{matrix} \right\rangle CO + PhCl^5 = C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} C^2H^2 \\ Az \end{matrix} \right\rangle CCl + PhCl^5O + HCl.$$

soit en appliquant à l'aniline chlorée la réaction synthétique qui donne la quinoléine avec l'aniline. Par l'action du brome sur la quinoléine on a formé les dérivés mono, bi, tri et tétrabromés. L'acide azotique fumant, en présence de l'acide sulfurique, donne une mononitroquinoléine.

L'action de la chaleur sur le mélange de glycérine, acide sulfurique, nitrobenzine et dinitraniline fournit une quinoléine binitrée.

La réduction de la nitroquinoléine fournit l'amidoquinoléine.

Les amidophénols ortho, méta et para, chauffés avec de la glycérine, de l'acide sulfurique et de la nitrobenzine, se convertissent en oxyquinoléines.

La quinoléine, chauffée longtemps à 100° avec de l'acide sulfurique fumant, se convertit en dérivés monosulfonés.

Ceux-ci, fondus avec du cyanure de potassium, se changent en dérivés cyanés, qu'une hydratation change en acides carboxylés :

$$C^9H^7Az + SO^4H^2 = C^9H^6(SO^3H)Az + H^2O;$$
$$C^9H^6(SO^3K)Az + CAzK = SO^3K^2 + C^9H^6(CAz)Az;$$
$$C^9H^6Az.CAz + 2H^2O = AzH^3 + C^9H^6Az.CO^2H.$$

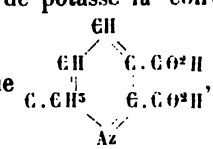
Méthylquinoléines, $C^{10}H^9Az$.

On en connaît plusieurs isomères.

L'un d'eux, désigné sous le nom de *lépidine*, s'obtient en fractionnant les bases résultant de la distillation de la cinchonine avec la potasse caustique. Liquide, bout à 257°. La lépidine se polymérise en dilépidine sous l'influence de l'amalgame de sodium à 10 pour 100.

Son iodamylate traité par la potasse caustique perd HI et se change en un composé cristallisable en prismes, à reflets vert métallique, soluble en bleu pur dans l'alcool, connu sous le nom de *cyanine* :

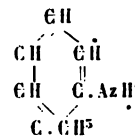
$$2(C^{10}H^9Az.C^5H^{11}I) = HI + C^{30}H^{39}Az^2I.$$

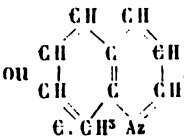
Le permanganate de potasse la convertit d'abord en acide méthylpyrodinodicarbonique  , puis en un acide pyridinetricarbonique.

En chauffant un mélange d'acide sulfurique, de glycérine, de toluì-

dine et de nitrotoluène, on forme des méthylquinoléines distinctes vant que l'on emploie les composés ortho, méta ou para.

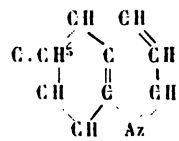
Si l'on admet que la quinoléine se forme par l'union, avec élimin d'eau, de l'amine aromatique avec l'acroléine produite par déshyd tion de la glycérine, en même temps que l'agent oxydant enlèv on a pour la formation de l'orthotoluquinoléine :

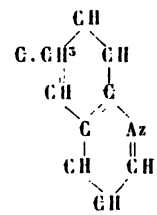
C^7H^9Az ou  $+ CH^2 : CH . COH + O$

$= 2H^2O + C^{10}H^9Az$ ou 

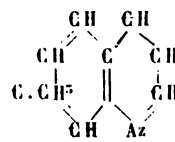
Les éléments qui servent à former l'eau sont marqués d'un poin

La paratoluquinoléine peut être construite d'après l'une ou l'autr deux formules suivantes de structure :

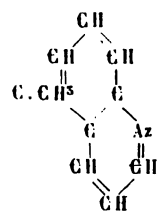




De même pour la métatoluquinoléine on aurait



ou



La méthylquinoléine α ou quinaldine se forme par l'action de line sur l'aldéhyde ou le paraldéhyde sous l'influence de l'acide s

rique ou de l'acide chlorhydrique. On chauffe un mélange de 1,5 partie de paraldéhyde avec 1 partie d'aniline et 2 parties d'acide chlorhydrique. Le produit de la réaction est distillé avec de la soude.

Le même corps prend naissance par l'union de l'aldéhyde benzoïque orthoamidé et de l'acétone sous l'influence de la soude caustique.

Ces réactions synthétiques sont représentées par les équations :

$$\underset{\text{Aniline.}}{C^6H^7Az} + \underset{\text{Paraldéhyde.}}{2C^3H^6O} = \underset{\text{Quinaldine.}}{C^{10}H^9Az} + 2H^2O + H^2,$$

$$\underset{\text{Aldéhyde benzoïque orthoamidé.}}{C^7H^5(AzH^2)O} + \underset{\text{Acétone.}}{C^3H^6O} = 2H^2O + \underset{\text{Quinaldine.}}{C^{10}H^9Az}.$$

La quinaldine se trouve en proportions notables dans la quinoléine du goudron de houille. Elle est liquide et bout à 238°.

En remplaçant dans la préparation de la quinaldine l'aniline par les toluidines, on obtient trois isomères de la quinoléine diméthylée. Avec l'orthoxylidine et la glycérine on obtient un autre isomère.

Parmi les homologues de la quinoléine citons encore l'éthylquinoléine, les phénylquinoléines.

Oxyquinoléines.

La théorie de Körner sur la constitution naphtalique de la quinoléine permet de prévoir sept modifications de monoxyquinoléines $C^9H^6(OH)Az$. On en connaît actuellement cinq modifications.

La cynurine, obtenue par fusion de l'acide cynurique contenu dans l'urine du chien. Cet acide représente un acide oxyquinoléocarbonique $C^9H^5Az \begin{matrix} OH \\ CO^2H \end{matrix}$ et perd CO^2 sous l'influence de la chaleur.

La cynurine, sous l'influence du perchlorure et de l'oxychlorure de phosphore, se convertit en quinoléine monochlorée :

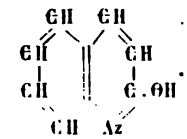
$$C^9H^6Az.OH + PhCl^5 = C^9H^6AzCl + ClH + PhCl^3O.$$

Distillée avec de la poudre de zinc, elle fournit la quinoléine. Ces deux réactions établissent nettement sa constitution.

Le carbostyrile, obtenu par réduction de l'acide orthonitrocinnamique et que l'on avait pour cette raison envisagé comme l'anhydride interne de l'acide orthoamidocinnamique, en lui attribuant la structure

$$C^6H^4 \begin{matrix} CH : CH \\ | \\ AzH \end{matrix} CO,$$

doit, d'après les découvertes récentes de Friedlander, Ostermaier et Daremberg, être considéré comme une oxyquinoléine de structure



En effet, le perchlorure et l'oxychlorure de phosphore le convertissent en quinoléine monochlorée, que la surchauffe avec de l'eau à 120° ramène à l'état de carbostyrile.

Cette même monochloroquinoléine traitée par la potasse alcoolique donne un éthylcarbostyrile, obtenu aussi par l'action de l'iodure d'éthyle sur le carbostyrile sodé.

On a obtenu une seule et même oxyquinoléine : par distillation répétée de l'acide α-oxycinchonique ; par fusion avec de la potasse du dérivé α sulfoné de la quinoléine ; en chauffant l'orthoamidophénol avec de la glycérine, de l'acide sulfurique et de l'orthonitrophénol.

Le paramidophénol fournit une oxyquinoléine spéciale. Il en est de même du métamidophénol, dont le dérivé se confond avec le produit de la fusion avec la potasse du dérivé β sulfoné de la quinoléine.

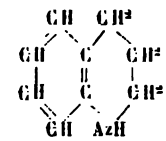
La réduction de l'acide orthonitrocinnamique fournit, outre le carbostyrile, une dioxyquinoléine. Des dioxyquinoléines se forment également en fondant avec la potasse les dérivés monochlorés ou monobromés du carbostyrile ou en chauffant avec l'acide sulfurique concentré l'acide amidophénylpropiolique :

$$\begin{array}{l} C^6H^4 . C : C . CO^2H \\ \quad\diagdown AzH^2 \end{array}$$

Hydroquinoléines.

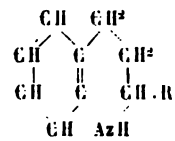
En traitant la quinoléine par la poudre de zinc et l'ammoniaque, on obtient une base solide, amorphe, fusible à 161°, qui, d'après ses caractères physiques et sa composition élémentaire, serait une tétrahydrodiquinoléine $C^{18}H^{14}Az^2$. Le même produit se forme par l'action de l'amalgame de sodium sur la quinoléine bichlorée en solution alcoolique. Au moyen du zinc ou de l'étain et de l'acide chlorhydrique on a pu préparer une base liquide, volatile, de formule $C^9H^{11}Az$ (tétrahydroquinoléine), dont la structure est probablement représentée par la for-

mule



Elle présente en effet les caractères des amines secondaires (formation d'une nitrosamine par l'acide azoteux).

Par la distillation de l'iodéthylate ou de l'iodométhylate de tétrahydroquinoléine, on obtient des bases secondaires qui sont des tétrahydroquinoléines méthylées ou éthylées (kaïrolines) :



Ces bases sont remarquables par leur action physiologique. Leurs sulfates abaissent la température dans les accès de fièvre et la ramènent à l'état normal. Il en est de même des oxyhydroquinoléines éthylées ou méthylées que l'on forme en réduisant par l'hydrogène naissant les oxyquinoléines α et β et en introduisant en plus dans le corps des radicaux alcooliques (kaïrines).

Acides quinoléocarboniques.

On connaît un certain nombre d'acides qui doivent être envisagés comme des dérivés carboxylés des quinoléines.

On obtient un acide monocarboxylé : 1° en chauffant un mélange de glycérine, d'acide sulfurique, d'acide amidobenzoïque et d'acide nitrobenzoïque ; 2° en hydratant les quinoléines cyanées.

$$C^9H^6Az.CO^2H.$$

Suivant que l'on s'adresse aux composés ortho, méta ou para, le produit obtenu sera constitué en ortho, méta ou para :

$$\underset{1}{Az} : \underset{2}{CO^2H}\,; \quad \underset{1}{Az} : \underset{3}{CO^2H}\,; \quad \underset{1}{Az} : \underset{4}{CO^2H}.$$

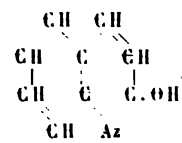
L'oxydation de la cinchonine au moyen de l'acide azotique, de l'acide chromique, du permanganate de potasse, forme, entre autres produits, un acide désigné *sous le nom d'acide cinchonique*, et qui n'est

autre qu'une quinoléine monocarboxylée dans le noyau pyridique, comme cela ressort de sa formation aux dépens de la lépidine (oxydation)

La position du groupe CO^2H par rapport à l'azote peut être établie d'après les considérations suivantes :

1° La position méta, $\underset{1}{Az} : \underset{3}{CO^2H}$, doit être exclue, puisqu'elle appartient à l'acide quinoléomonocarbonique formé par l'action de la chaleur (130°) sur l'acide acridique (acide quinoléodicarbonique) ou par oxydation de l'éthylquinoléine méta.

2° D'autre part, l'acide oxycinchonique doit être envisagé comme le dérivé carboxylé du carbostyrile ou oxyquinoléine ortho



Le groupe CO^2H ne peut donc qu'occuper la position para vis-à-vis de Az.

L'acide anilpyruvique formé par l'action de l'aniline sur l'acide pyruvique

$$C^6H^5.AzH^2 + \begin{matrix} CH^3 \\ \dot{C}O \\ \dot{C}O^2H \end{matrix} = H^2O + C^6H^5.Az : \begin{matrix} CH^3 \\ \dot{C} \\ \dot{C}O^2H \end{matrix}$$

bouilli avec de l'eau donne un acide nouveau, l'acide aniluvitonique $C^{11}H^9AzO^2$, qui n'est autre qu'une lépidine carboxylée. En effet, chauffé avec de la chaux, il donne de la lépidine en perdant CO^2.

L'acide cynurénique, découvert par Liebig dans l'urine de chien, chauffé à une température convenable, perd CO^2 et donne une oxyquinoléine (cynurine) : chauffé avec de la poudre de zinc, il donne de la quinoléine en perdant CO^2 et O. Il doit donc être envisagé comme une oxyquinoléine carboxylée. L'acide cynurique obtenu en oxydant l'acide cynurénique ou la cynurine par le permanganate de potasse est identique avec l'acide carbostyrilique ou oxallylanthranilique (formé par union de l'acide oxalique et de l'acide orthamidobenzoïque) :

$$C^6H^4 \begin{matrix} CO^2H \\ AzH.CO.CO^2H \end{matrix}$$

L'acide cinchonique fondu avec de la potasse se change en acide oxycinchonique $\underset{1}{Az} : \underset{2}{OH} : \underset{4}{CO^2H}$.

Le même corps se forme par fusion avec la potasse de l'acide sulfocinchonique $\underset{1}{Az} : \underset{2}{SO^3H} : \underset{4}{CO^2H}$.

Avec l'acide sulfocinchonique $\underset{1}{Az} : \underset{3}{SO^3H} : \underset{4}{CO^2H}$ on forme de même l'acide oxycinchonique $\underset{1}{Az} : \underset{3}{OH} : \underset{4}{CO^2H}$.

Par oxydation du sulfate de quinine au moyen de l'acide chromique on obtient un acide cristallisant en longs prismes jaunes, fusible à 280° et soluble dans l'alcool avec une fluorescence bleue. Cet acide chauffé à 280° avec de l'acide chlorhydrique se dédouble en chlorure de méthyle et en un acide oxycinchonique (xanthoquinique), acide dont l'acide quinique serait le dérivé méthylé dans l'hydroxyle :

$$\underset{\text{Acide xanthoquinique.}}{C^9H^5Az \begin{cases} CO^2H \\ OH \end{cases}} ; \quad \underset{\text{Acide quinique.}}{C^9H^5Az \begin{cases} CO^2H \\ OCH^3 \end{cases}}$$

Ces deux acides, sous l'influence d'une oxydation poussée assez loin, donnent le même acide pyridotricarbonique que l'acide cinchonique. Les groupes OH ou OCH^3 s'y trouvent donc dans le noyau benzinique et le groupe CO^2H, lié au noyau pyridique, y occupe la même place que dans l'acide cinchonique.

L'acide acridique formé par oxydation de l'acridine est un acide quinoléodicarbonique $\underset{1}{Az} : \underset{2}{CO^2H} : \underset{3}{CO^2H}$. Cette constitution résulte de la synthèse de l'acridine par l'action de l'acide formique sur la diphénylamine. On a

$$\begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \end{matrix} \!\!> AzH + HCO.OH = H^2O + \underset{\text{Formyldiphénylamine.}}{\begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \end{matrix} \!\!> Az.CO.H},$$

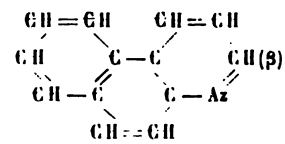
$$\begin{matrix} C^6H^5 \\ C^6H^5 \end{matrix} \!\!> Az.CO.H = H^2O + \begin{matrix} C^6H^4 \\ C^6H^4 \end{matrix} \!\!> Az.CH.$$

La méthylacridine oxydée par le permanganate de potasse se change en acide quinoléotricarbonique.

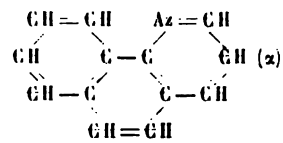
Acridine. — Napthoquinoléines. — Anthraquinoléines.

Si l'on chauffe un mélange de naphtylamine (α ou β), de nitrobenzine, de glycérine et d'acide sulfurique, le mécanisme de la réaction est ana-

logue à celui qui donne naissance à la quinoléine. Le produit est une base connue sous le nom de *naphtoquinoléine* et dont la constitution est représentée par la formule



ou par la formule



suivant que l'on a employé la naphtylamine β ou la naphtylamine α.

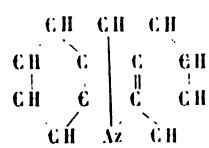
La première fond à 50° et bout à 251°; la seconde fond à 90°.

L'anthracène brut renferme, outre les deux carbures isomères $C^{15}H^{10}$ une base $C^{15}H^{9}Az$ sublimable en lamelles incolores, fusible à 107° bouillant au-dessus de 360°. Elle doit son nom (*acridine*) à l'odeur forte et irritante de ses vapeurs. L'acide sulfurique étendu la dissout en donnant une liqueur douée d'une belle fluorescence verte.

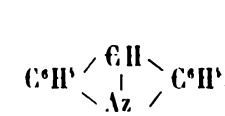
La synthèse de l'acridine a été réalisée par Bernthsen et Bender par l'action du chlorure de zinc sur un mélange de diphénylamine et d'acide formique :

$$C^{12}H^{11}Az + CH^{2}O^{2} = 2H^{2}O + C^{15}H^{9}Az.$$

La constitution de l'acridine serait, d'après cela, représentée par



ou



L'acridine se rattache donc à l'anthracène, dont elle dérive par substitution de Az à l'un des groupes CH intermédiaires. Sa formation par l'action de la chaleur rouge sur les vapeurs de la tolylaniline ortho $C^{6}H^{5}.AzH.C^{6}H^{4}.CH^{3}$, conduit à la même notion. Il suffit en effet de se rappeler la production analogue de l'anthracène par destruction pyrogénée du carbure $C^{6}H^{5}.CH^{2}.C^{6}H^{4}.CH^{3}$ (benzyltoluène).

Si dans la réaction de Bernthsen on remplace l'acide formique par l'acide acétique, on obtient une méthylacridine. L'acridine se rattache

la quinoléine par la formation d'un acide quinoléodicarbonique, sous l'influence du permanganate de potasse, par suite de la destruction de l'un des noyaux benziniques extrêmes.

L'acridine et ses homologues sont des bases tertiaires. Elles s'unissent aux iodures à radicaux alcooliques. Les composés $C^{13}H^{9}Az.IR$ peuvent fournir avec l'oxyde d'argent des bases hydroxylées

$$C^{13}H^{9}Az.R\Theta H.$$

La chrysaniline, formée comme produit secondaire dans la fabrication de la fuchsine, doit être envisagée comme un diamidophénylacridine

$$C^{13}H^{7}Az \begin{cases} AzH^{2} \\ C^{6}H^{4}.AzH^{2} \end{cases}$$

Elle donne, en effet, sous l'influence de l'acide nitreux, en présence de l'alcool, le composé $C^{13}H^{8}Az.C^{6}H^{5}$ (phénylacridine).

Alcaloïdes des quinquinas.

Les diverses variétés d'écorces de quinquina renferment, en combinaison avec l'acide quinique $C^{6}H^{7}(\Theta H)^{4}.C\Theta^{2}H$ et l'acide quinotannique, divers alcaloïdes oxygénés, dont l'un surtout, la quinine, est remarquable par ses propriétés fébrifuges.

Les plus importants sont :

La *quinine*, $C^{20}H^{24}Az^{2}\Theta^{2}+3H^{2}\Theta$, contenue dans les écorces de quinquinas vrais, *Cinchona calisaya*, *lancifolia*, *pitayensis*, *officinalis*, *tacujensis*, etc.

La *conquinine*, $C^{20}H^{24}Az^{2}\Theta^{2}+2,5H^{2}\Theta$, contenue dans les écorces de quinquinas vrais, *Cinchona pitayencis*, *amygdalifolia*, *ovata*, *calisaya*.

La *quinicine*, $C^{20}H^{24}Az^{2}\Theta^{2}$, contenue dans les écorces de quinquinas vrais. Elle se forme aussi aux dépens de la quinine et de la conquinine lorsqu'on chauffe leurs sulfates entre 120 et 130° avec un peu d'acide sulfurique ou avec de la glycérine à 180°.

L'*homoquinine*, $C^{19}H^{22}Az^{2}\Theta^{2}$, contenue dans le *Quinquina caprea* (province de Santander).

L'*hydroconquinine* ou *hydroquinidine*, $C^{20}H^{26}Az^{2}\Theta^{2}+2.5H^{2}\Theta$. — Elle accompagne la conquinine cristallisée du commerce.

La *cinchonine*, $C^{19}H^{22}Az^{2}\Theta$. — Elle accompagne la quinine dans les écorces de quinquinas, notamment dans l'écorce de huanaca.

La *cinchonidine*, $C^{19}H^{22}Az^{2}\Theta$. — Elle accompagne la cinchonine dans les écorces de quinquinas (*Cinchona lancifolia*, *tacujensis*, *officinalis*, *succirubra*).

L'*homocinchonidine*, $C^{19}H^{22}Az^2O$. — Elle accompagne la cinchonidine, en faibles proportions, dans la plupart des écorces de quinquina.

Aricine,	$C^{25}H^{26}Az^2O^4$	Écorce de Cusco.
Cusconine,	$C^{25}H^{26}Az^2O^4 . 2H^2O$	
Cusconidine,		
Cincholine,		Écorce de quinquina.
Cuscamine,		*Cinchona pelletierana.*
Quinamine,	$C^{19}H^{24}Az^2O^2$.	*Cinchona succirubra.*

Cinchotine, $C^{19}H^{24}Az^2O$. Écorce de quinquina.

Conquinamine, $C^{19}H^{24}Az^2O^2$. Écorces de *Cinchona succirubra* et *rosulenta*.

Hydroquinine,	$C^{20}H^{26}Az^2O^2 + xH^2O$	Écorce de quinquina.
Dicinchonine,	$C^{38}H^{44}Az^4O^2$	
Diconquinine,	$C^{40}H^{46}Az^4O^3$	
Javanine,		
Paricine,	$C^{16}H^{18}Az^2O . 0,5H^2O$	

Nous n'insisterons que sur l'histoire chimique de la quinine, de la conquinine, de la cinchonine et de la cinchonidine, qui représentent les alcaloïdes les plus importants de ce groupe.

Quinine. $C^{20}H^{24}Az^2O^2 + 3H^2O$.

La quinine est une diamine tertiaire qui peut être isolée de ses solutions salines à l'état anhydre ou à l'état hydraté.

Les alcalis la précipitent à l'état amorphe et anhydre, mais le précipité conservé sous l'eau ne tarde pas à se convertir en petits cristaux d'hydrate $C^{20}H^{24}Az^2O^2 + 3H^2O$. Une solution de cet hydrate dans l'alcool étendu étant maintenue en digestion à une température de 30°, pendant huit jours, laisse déposer de la quinine anhydre sous forme de fines et longues aiguilles soyeuses.

La quinine anhydre fond à 177° et se dissout dans 1960 parties d'eau à 15°.

La quinine hydratée fond à 57° et se dissout dans 1670 parties d'eau à 15°.

L'éther sulfurique dissout également bien la quinine anhydre et son hydrate. Elle est soluble dans le chloroforme, la benzine, l'alcool.

1 partie de quinine se dissout à 15° dans 1,133 d'alcool absolu, 1,926 de chloroforme, 22,632 d'éther.

Les solutions dévient à gauche le plan de la lumière polarisée,

$$(\alpha)_D = -145°,2 + 0,657\,p,$$

p = poids en grammes de la quinine hydratée contenue dans 100 grammes d'une solution alcoolique (alcool à 97 pour 100).

Les solutions aqueuses de sulfate, nitrate, phosphate, acétate, tartrate de quinine présentent une belle fluorescence bleue, que les hydracides font disparaître.

Les sels de quinine ont été étudiés avec beaucoup de développement. Nous ne dirons quelques mots que des chlorhydrates et des sulfates.

Monochlorhydrate, $C^{20}H^{24}Az^2O^2 . ClH . 2H^2O$. — Longs prismes rappelant les filaments d'asbeste.

Dichlorhydrate, $C^{20}H^{24}Az^2O^2 . 2ClH$. — Se forme par absorption du gaz chlorhydrique par la quinine sèche.

Sulfate neutre, $(C^{20}H^{24}Az^2O^2)^2SO^4H^2 + 8H^2O$. — C'est la forme sous laquelle la quinine est utilisée comme médicament. Aiguilles soyeuses ou prismes monocliniques qui s'effleurissent aisément à l'air et se convertissent dans l'air sec en un hydrate à 2 molécules d'eau. Il est peu soluble à froid dans l'eau; 1 partie à 9°,5 exige 788 parties d'eau et 100 à 115 parties d'alcool.

Il se dissout au contraire facilement dans l'eau aiguisée d'acide sulfurique, en donnant un sulfate acide $C^{20}H^{24}Az^2O^2 . SO^4H^2 . 7H^2O$, soluble dans 11 parties d'eau à la température ordinaire.

Lorsque à une solution d'un sel de quinine on ajoute de l'eau de chlore, puis un excès d'ammoniaque caustique, la liqueur se colore en vert émeraude foncé. Une solution alcoolique d'iode ajoutée à une solution de sulfate de quinine dans l'acide acétique donne lieu à un précipité d'hérapathite ou d'hyperiodure cristallisé en lames d'un beau vert à reflets métalliques.

L'hérapathite a pour formule $(C^{20}H^{24}Az^2O^2)^4 . 3SO^4H^2 . 2HI . I^4 + 6H^2O$. On la prépare le mieux en dissolvant le sulfate neutre de quinine dans la dose théorique d'acide sulfurique (1 molécule SO^4H^2 pour 2 molécules de sulfate), on fait bouillir avec une quantité suffisante d'alcool, puis on ajoute la dose théorique d'acide iodhydrique (2 molécules en solution aqueuse) et d'iode (4 atomes en solution alcoolique). Les cristaux sont lavés à l'alcool froid à 70 pour 100 et recristallisés par solution dans l'alcool bouillant. Ils polarisent la lumière à la manière de la tourmaline.

Les solutions de quinine ou de sels de quinine ont une saveur fortement amère.

La quinine s'unit à 1 ou 2 molécules d'iodure de méthyle.

Oxydée par le permanganate de potasse en milieu alcalin, elle donne de l'ammoniaque, de l'acide oxalique et un acide pyridodicarbonique.

Le sulfate de *quinine oxydé par le permanganate de potasse* fournit

un acide pyridotricarbonique, de l'ammoniaque et de l'acide oxalique.

Le sulfate de quinine fournit, sous l'influence de l'acide chromique, un acide qui n'est autre chose que le dérivé oxyméthylé de l'acide cinchonique ou quinoléocarbonique :

$$C^9H^5Az \begin{cases} \Theta C H^3 \\ C\Theta^2 H \end{cases}.$$

La quinine bouillie avec de l'acide nitrique fournit un acide pyridodicarbonique (acide cinchoméronique).

Chauffée avec de l'hydrate de potasse à 180° ou avec de l'eau seule à 250°, elle fournit de la quinoléine.

Chauffée à 150° avec de l'acide chlorhydrique, elle perd du méthyle sous forme de chlorure de méthyle et se convertit en une nouvelle base, l'apoquinine $C^{19}H^{22}Az^2\Theta^2$.

Ces diverses réactions établissent des liens entre la quinine et le groupe quinoléique et montrent de plus que cette base renferme un groupe oxyméthyle $-\Theta C H^3$.

Les chlorures d'acides, tels que le chlorure d'acétyle, donnant un dérivé monoacétylé, on est également en droit d'isoler un groupe oxhydryle $-\Theta H$.

En tenant compte de ces diverses réactions, on peut écrire la quinine sous la forme

$$C^9H^5Az \begin{cases} \Theta C H^3 \\ C^{10}H^{13}Az.\Theta H \end{cases}.$$

Le sulfate de quinine est quelquefois falsifié par son mélange avec les sulfates des autres bases qui accompagnent la quinine dans les quinquinas : cinchonine, cinchonidine, homocinchonidine, conquinine. D'après Hesse, on peut reconnaître la présence de ces corps, lorsque leur proportion dépasse 1/2 à 1 pour 100, en tirant parti de la grande solubilité de la quinine dans l'éther et du peu de solubilité de ses satellites dans ce dissolvant, ainsi que de la moindre solubilité du sulfate de quinine dans l'eau.

En traitant $0^{gr},5$ du sulfate de quinine à essayer par 10 centimètres cubes d'eau à 50° et en filtrant, on a dans le liquide filtré la totalité des sulfates étrangers et une partie du sulfate de quinine.

5 centimètres cubes de la solution sont agités dans un tube fermé par un bouchon en verre rodé avec 1 centimètre cube d'éther et 5 gouttes d'ammoniaque caustique. Le sulfate de quinine est relativement pur si, après quelques heures de repos, il ne s'est pas formé de cristaux dans la couche éthérée.

On peut aussi tirer parti du peu de solubilité du sulfate de quinine dans le chloroforme.

La quinine peut s'extraire des écorces de quinquina au moyen du procédé suivant :

L'écorce broyée est épuisée par l'eau aiguisée d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique. La liqueur est ensuite précipitée par la chaux ou par une solution de carbonate de soude.

Le précipité est traité par l'alcool, qui dissout la quinine ainsi que les autres alcaloïdes.

Les bases exactement neutralisées par l'acide sulfurique fournissent un mélange de sulfates d'où il est facile de retirer le sulfate de quinine pur par des cristallisations répétées, ce dernier sel étant le moins soluble dans l'eau. Le sulfate de cinchonine se dépose en second lieu, tandis que les autres sulfates restent dans les eaux mères.

En grand, l'écorce de quinquina très finement broyée et mélangée intimement à de l'hydrate de chaux est épuisée par du pétrole lourd, qui s'empare des bases mises en liberté par la chaux. La solution, agitée avec de l'eau acidulée à l'acide sulfurique, cède les alcaloïdes à la liqueur acide. On peut en retirer le sulfate de quinine par concentration de la solution devenue neutre grâce à la saturation de l'acide par les alcaloïdes.

La quinine forme des combinaisons moléculaires avec divers composés organiques :

Carbures : benzine, toluène.

Phénols : acide phénique, anisol, résorcine, orcine, eugénol, phloroglucine.

Les principaux dérivés de la quinine sont :

L'iodométhylate, $C^{20}H^{24}Az^2O^2 . ICH^3$; le diiodométhylate,

$$C^{20}H^{24}Az^2O^2 . 2ICH^3 ;$$

l'iodéthylate ; le diiodéthylate.

L'iodométhylate traité par un alcali caustique donne

$$C^{20}H^{24}Az^2O^2 . CH^3 . OH, .$$

qui, perdant H^2O, fournit la méthylquinine $C^{20}H^{23}(CH^3)Az^2O^2$. Celle-ci en se combinant à IH engendre un iodhydrate isomère, mais non identique avec l'iodométhylate initial.

L'acétylquinine, $C^{20}H^{23}(C^2H^3O)Az^2O^2$; la benzoylquinine.

La dinitroquinine, formée par l'action du mélange nitrosulfurique sur la quinine.

Apoquinine, $C^{19}H^{22}Az^2O^2 + 2H^2O$. — Cette base, qui se présente

sous la forme d'une poudre amorphe fusible à 160°, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, résulte de l'action de l'acide chlorhydrique concentré à 150° sur la quinine. On chauffe en vase clos pendant huit à dix heures. Ses solutions dévient à gauche le plan de la lumière polarisée et possèdent une saveur amère.

Avec le chlorure d'acétyle elle donne un dérivé diacétylé : ce qui s'accorde avec la conversion du groupe $-\Theta\text{Є}H^3$ de la quinine en groupe $-\Theta H$.

Quiténine, $\text{Є}^{19}H^{22}Az^2\Theta^4 + 4H^2\Theta$. — Prismes devenant anhydres à 110°. Soluble dans l'alcool; insoluble dans l'éther. Ses solutions alcooliques ou sulfuriques offrent une fluorescence bleue. Le chlore et l'ammoniaque donnent la coloration verte de la quinine. Elle prend naissance, en même temps que l'acide formique, lorsqu'on oxyde à froid une solution de sulfate de quinine par le permanganate de potasse.

Conquinine, $\text{Є}^{20}H^{24}Az^2\Theta^2 + 2,5\,H^2\Theta$. — Elle cristallise dans l'alcool en prismes efflorescents contenant $2,5\,H^2\Theta$. Dans l'éther elle cristallise en rhomboèdres à 2 molécules d'eau et dans l'eau bouillante en lamelles à 1,5 molécule d'eau.

Cette base s'accumule dans les dernières eaux mères du sulfate de quinine. On les précipite par le carbonate de sodium. Le dépôt (quinidine) est épuisé par l'éther. Les solutions éthérées évaporées laissent un résidu qu'on dissout dans l'acide sulfurique étendu. La solution est exactement neutralisée par l'ammoniaque et précipitée par le sel de Seignette. Le liquide filtré étendu d'eau est additionné d'iodure de potassium, qui précipite de l'iodhydrate de conquinine; celui-ci cristallise en gros prismes jaune d'or, solubles à 15° dans 90 parties d'eau.

La conquinine traitée par le chlorure d'acétyle fournit un dérivé monoacétylé.

Chauffée pendant huit à dix heures avec de l'acide chlorhydrique concentré à 150°, elle perd du méthyle sous forme de chlorure et se change en chlorhydrate d'apoconquinine.

Quinicine, $\text{Є}^{20}H^{24}Az^2\Theta^2$. — Modification isomérique de la quinine, qui prend naissance lorsqu'on chauffe cette base avec un peu d'acide sulfurique à 120-130°, ou avec de la glycérine à 180-200°. Se trouve toute formée dans les écorces des quinquinas.

Précipitée de ses solutions salines, elle affecte la forme d'un liquide oléagineux, qui finit par se figer en une masse solide dans une atmosphère sèche. Elle est soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, un peu soluble dans l'eau; elle fond à 60°.

Le chlore et l'ammoniaque colorent ses solutions alcooliques en vert, comme celles de quinine et de conquinine.

Cinchonine, $\text{Є}^{19}H^{22}Az^2\Theta$. — Cette base, à laquelle on attribuait autre-

fois la formule $C^{20}H^{24}Az^2O$, accompagne assez généralement la quinine dans les écorces de quinquina et constitue l'alcaloïde le plus important après celle-ci. Dans certaines écorces elle forme le produit dominant (quinquina gris de Huanaca). Les eaux mères des cristaux de sulfate de quinine sont précipitées par le carbonate de soude, le précipité est traité par l'alcool bouillant et les cristaux de cinchonine qui se séparent par refroidissement sont transformés en sulfate neutre, que l'on achève de purifier par cristallisation dans l'eau.

La cinchonine cristallise par refroidissement ou concentration de ses solutions alcooliques en prismes monocliniques ou rhombiques, fusibles vers 260° et sublimables partiellement, surtout dans un courant d'hydrogène.

A peine soluble dans l'eau (3810 parties à 10°), peu soluble dans l'éther et dans le chloroforme, soluble dans 140 parties d'alcool absolu à 10°.

Les solutions de cinchonine dévient à droite le plan de la lumière polarisée; elles ne présentent pas la fluorescence bleue de celles de quinine et ne se colorent pas en vert par le chlore et l'ammoniaque.

Les produits d'oxydation que donne la cinchonine, et qui actuellement offrent quelque intérêt, la rattachent à la quinoléine et à la pyridine. Ils varient dans une certaine mesure avec la nature de l'oxydant :

Acide cinchonique ou quinoléocarbonique, $C^9H^6Az.CO^2H$;

Acide cinchoméronique ou pyridinodicarbonique, $C^5H^3Az:(CO^2H)^2$;

Acide α pyridinotricarbonique, $C^5H^2Az:(CO^2H)^3$;

Acide quinolique, $C^9H^6(AzO^2)AzO^2$.

On obtient en outre de l'acide formique, de l'acide oxalique, de l'acide carbonique, de l'ammoniaque et diverses bases : cinchotine, cinchoténine.

Les oxydants qu'on a étudiés sont l'acide azotique, l'acide chromique, le permanganate en liqueur acide ou alcaline, la liqueur de Fehling, le brome et l'eau à 150°.

La cinchonine distillée avec de l'hydrate de potasse solide donne de la lutidine, deux modifications de collidine, de la parvoline et de la méthylamine, ainsi que des bases quinoléiques.

Sous l'influence d'une lessive chaude et concentrée de potasse elle fournit de la quinoléine, des bases pyridiques et les acides acétique et butyrique.

Le chlore et le brome agissent comme substituants : cinchonine bichlorée; cinchonines monobromée et bibromée.

L'acide sulfurique fumant donne un dérivé monosulfonique.

Sous l'influence de l'acide chlorhydrique concentré à 150° la cinchonine se change en un isomère, *l'apocinchonine* $C^{19}H^{22}Az^2O$, en diapo-

[illegible] cinchonine [illegible] et en [illegible] chaque [illegible].

[illegible] on [illegible] cinchonine avec un mélange sulfurique à 150°, on a converti en cinchonine soluble. La même base se forme aussi [illegible] de cinchonine. On peut aussi [illegible] le bétaïne de cinchonine et de cinchonine. La cinchonicine se présente sous la forme d'une masse molle, [illegible] soluble dans l'alcool, l'éther, [illegible] elle dévie à droite le plan de la lumière polarisée.

La cinchonine se [illegible] à la substitution d'un radical acide monoatomique [illegible] l'éthylcinchonine formée par l'action du chlorure d'éthyle.

Avec le perchlorure et l'oxychlorure de phosphore on obtient [illegible] et par retrait de [illegible] on a [illegible]. Ces réactions montrent que cinchonine a cinchonine un groupe [illegible]. On a

$$C^{20}H^{22}Az^2 + HI - C^{20}H^{21} \cdot I = CH - C^{20}H^{20}Az^2 + C^2H^6O,$$

$$C^{20}H^{22}Az^2 + HI - PhCl^3 = PhOCl^2 + C^{20}H^{21}Az^2 \cdot Cl + CH$$

$$C^{20}H^{21}Az^2 \cdot I = CH - C^{20}H^{20}Az^2.$$

Chlorhydrate de cinchonine. $C^{20}H^{22}Az^2O \cdot HCl + 2H^2O$. — Cristallise en prismes rhombiques, solubles dans [illegible] parties d'eau froide et [illegible] parties d'eau bouillante.

Sulfate neutre. $C^{20}H^{22}Az^2O \cdot SO^4H^2 + 2H^2O$. — Cristallise en prismes rhombiques, monoclinoïques, solubles dans 65,5 parties d'eau froide et dans 44 parties d'eau chaude.

La cinchonine s'unit à 1 et à 2 molécules d'iodure et de bromure de méthyle. Le cinchonométhylate traité par les alcalis donne la méthylcinchonine.

Cinchonidine. $C^{20}H^{22}Az^2O$. — Elle accompagne la quinine dans la plupart des écorces de quinquina. Se présente sous forme de gros prismes, fusibles à 200-201°. Soluble dans 18 parties d'éther à 15° et dans 16 parties d'alcool à 97 pour 100. Ses solutions dévient à gauche le plan de la lumière polarisée. Elle ne donne pas de solutions fluorescentes et ne fournit pas de coloration verte avec le chlore et l'ammoniaque.

Pour la préparer, on épuise par l'éther froid la cinchonidine brute du commerce. Le résidu est dissous à la faveur de l'acide chlorhydrique et précipité par le sel de Seignette. Le précipité est redissous dans l'acide chlorhydrique et la solution est décomposée par l'ammoniaque. Le dépôt est cristallisé dans l'alcool bouillant.

Homocinchonidine, $C^{19}H^{22}Az^2O$. — Prismes courts ou lamelles,

fusibles à 205-206°. Soluble dans 20,5 parties d'alcool à 97°. Dévie à gauche. Accompagne en petites quantités la cinchonidine.

Alcaloïdes de l'opium.

Le suc laiteux qui s'écoule d'incisions pratiquées aux capsules fraiches de pavots (*Papaver somniferum*), peu de temps avant la maturation, se dessèche sous la forme d'une masse extractive noirâtre, connue sous le nom d'*opium*.

L'opium renferme divers alcaloïdes combinés en partie à de l'acide sulfurique, en partie à de l'acide méconique, ainsi qu'une substance neutre, la méconine.

Le nombre des alcaloïdes distincts que l'on est parvenu à isoler de l'opium est assez grand et s'élève à 16. Nous ne mentionnerons que les plus importants :

Morphine, $C^{17}H^{19}AzO^{3}$,
Codéine, $C^{18}H^{21}AzO^{3}$,
Thébaïne, $C^{19}H^{21}AzO^{3}$,
Pseudomorphine, $C^{17}H^{19}AzO^{4}$,
Papavérine, $C^{21}H^{21}AzO^{4}$,
Narcotine, $C^{22}H^{23}AzO^{7}$,
Oxynarcotine, $C^{22}H^{23}AzO^{8}$,
Narcéine, $C^{23}H^{29}AzO^{9}$.

La proportion de ces divers corps dans l'opium peut être représentée approximativement par les nombres suivants :

Morphine, 10,4 pour 100,
Narcotine, 2,5 pour 100,
Thébaïne, 0,57 pour 100,
Codéine, 0,29 pour 100.

Morphine, $C^{17}H^{19}AzO^{3} + H^{2}O$. — Elle cristallise avec 1 molécule d'eau sous forme de prismes rhombiques devenant anhydres à 120°. Soluble dans 400 parties d'eau bouillante et 1000 parties d'eau froide; soluble dans l'alcool et l'alcool amylique; insoluble dans l'éther, la benzine, le chloroforme. Elle se dissout également dans les lessives caustiques de potasse, d'hydrate de chaux (bouillante) et d'hydrate de baryte. Ses solutions alcalines ou acides dévient à gauche; les dernières plus que les premières.

L'extraction de la morphine de l'opium et sa séparation d'avec les autres bases reposent sur sa solubilité dans un lait de chaux bouillant.

On épuise 20 parties d'opium avec 60 parties d'eau bouillante, en répétant l'opération trois fois. Les solutions filtrées sont additionnées à chaud avec un lait de chaux bouillant contenant 5 parties de chaux.

Après quelques minutes d'ébullition, on filtre et on lave à l'eau bouillante. La morphine se trouve dans la liqueur et les autres alcaloïdes dans le précipité. La solution calcaire est concentrée à 40 parties, filtrée et précipitée à chaud par 2 parties de sel ammoniac (la morphine étant très peu soluble dans l'ammoniaque).

La séparation de la morphine peut aussi s'effectuer en traitant par la benzine le mélange des alcaloïdes libres. La morphine reste insoluble et peut être purifiée par cristallisation dans l'alcool amylique.

La quantité de morphine contenue dans l'opium varie avec l'espèce et le lieu d'origine ; elle est comprise entre 3,5 et 21 et assez généralement égale à 10-11.

La morphine chauffée avec 10 parties de zinc en poudre se décompose, en donnant de l'ammoniaque, du pyrrol, de la pyridine, de la triméthylamine et du phénanthrène. Avec l'hydrate de potasse en fusion elle dégage de la méthylamine.

Les agents oxydants l'attaquent assez aisément.

L'acide azoteux, le permanganate, le ferricyanure de potassium en solution alcaline et l'oxygène de l'air en présence de l'ammoniaque la convertissent en oxymorphine. Elle réduit l'acide iodique en mettant de l'iode en liberté.

Les agents déshydratants, chlorure de zinc, acide chlorhydrique concentré, lui enlèvent 1 molécule d'eau et la convertissent en apomorphine $C^{17}H^{17}AzO^{2}$. Au moyen des chlorures d'acides ou des anhydrides d'acides on peut remplacer dans la morphine 2 atomes d'hydrogène par 2 radicaux acides. Elle fonctionne par conséquent comme un bi-alcool. Avec les iodures des radicaux alcooliques elle se comporte comme une amine tertiaire donnant $C^{17}H^{19}AzO^{3}.RI$, que l'on peut convertir en base hydroxylée $C^{17}H^{19}AzO^{3}.R(OH)$.

Il résulte de là que la morphine peut être formulée de la façon suivante : $C^{17}H^{19}AzO^{3} = C^{17}H^{17}AzO(OH)^{2}$.

La morphine se reconnaît aux réactions suivantes :

1° Une goutte de perchlorure de fer versée dans une solution aqueuse d'un sel de morphine développe une coloration bleue, qui disparaît si l'on chauffe.

2° Si à une solution de quelques milligrammes de morphine dans un peu d'acide sulfurique à 55 ou 50° Baumé on ajoute une à deux gouttes d'acide azotique (densité 1,2), la masse prend une coloration rouge cramoisi intense. La teinte fournie par l'acide azotique est violet foncé si l'on chauffe entre 100 et 150° la solution sulfurique de morphine et si on ajoute de l'acide azotique après refroidissement.

3° La morphine traitée par une solution sulfurique d'acide molybdique donne une coloration violette, passant au bleu, puis au vert sale.

Le *chlorhydrate de morphine*, $C^{17}H^{19}AzO^{3}.HCl+3H^{2}O$, cristallise en fines aiguilles soyeuses; il est soluble dans 20 parties d'eau froide, plus soluble à chaud.

Le *chloroplatinate*, $(C^{17}H^{19}AzO^{3}.HCl)^{2}.PtCl^{4}$, se précipite sous la forme d'une masse caillebotée jaune, soluble dans l'eau et devenant cristalline lorsqu'on ajoute du perchlorure de platine à une solution de chlorhydrate.

L'*acétate de morphine* cristallise en houppes brillantes.

Codéine, $C^{18}H^{21}AzO^{3}+H^{2}O$. — D'après sa formule, la codéine est un dérivé méthylé de la morphine. Nous avons vu plus haut que cette dernière base renferme deux groupes OH. Comme la codéine chauffée avec de l'acide chlorhydrique se scinde finalement en chlorure de méthyle et apomorphine (morphine déshydratée $C^{17}H^{17}AzO^{2}$) qui est le produit direct de l'action de l'acide chlorhydrique sur la morphine, on peut conclure avec certitude que le groupe méthyle remplace l'hydrogène dans l'un des groupes OH de la morphine. La constitution de la codéine serait donc : $C^{17}H^{17}(OCH^{3})(OH)AzO$. En effet, la codéine ne renferme plus qu'une fonction alcoolique et ne réagit que sur 1 molécule de chlorure d'acide pour donner un dérivé tel que $C^{17}H^{17}(OCH^{3})(OC^{2}H^{3}O)AzO$ (codéine acétylée).

Elle cristallise dans l'éther aqueux et exempt d'alcool en gros prismes rhombiques transparents, contenant 1 molécule d'eau éliminable au-dessus de 100°. Dans l'éther anhydre elle cristallise en petits prismes anhydres. Fusible à 150°. A 15°, 100 parties d'eau dissolvent 1^{g},28 de codéine ; à 100°, 100 parties d'eau dissolvent 5^{g},88.

Elle est assez soluble dans l'alcool, l'alcool amylique, l'éther, le chloroforme, la benzine ; peu soluble dans la ligroïne ; soluble dans l'eau ammoniacale. Ses solutions dans l'alcool et le chloroforme dévient fortement à gauche le plan de la lumière polarisée.

Les solutions de codéine ne se colorent pas en bleu par le perchlorure de fer. La codéine, traitée par l'acide sulfurique concentré en présence du sucre, développe comme la morphine une coloration violet-rougeâtre (réaction de Pettenkoffer).

On a obtenu divers dérivés de substitution de la codéine : codéine monochlorée, codéine monobromée, codéine tribromée, codéine diiodée, codéine nitrée, codéine acétylée.

Le cyanogène s'unit directement à cette base et donne un dicyanure de codéine $C^{18}H^{21}AzO^{3}.(CAz)^{2}$.

Dans diverses circonstances, notamment lorsqu'on chauffe la codéine avec de l'acide sulfurique concentré ou de l'acide phosphorique, il se produit des condensations : dicodéine $(C^{18}H^{21}AzO^{3}.H^{2}O)^{2}$, tricodéine $(C^{18}H^{21}AzO^{3})^{3}$, tétracodéine $(C^{18}H^{21}AzO^{3})^{4}$.

Par l'action de l'acide chlorhydrique concentré il se forme d'abord un éther chlorhydrique :

$$C^{17}H^{17}(\theta CH^3)(\theta H)Az\theta + ClH = C^{17}H^{17}(\theta CH^3)ClAz\theta + H^2\theta.$$

C'est cet éther qui, en perdant CH^3Cl, donne l'apomorphine

$$\begin{matrix} C^{17}H^{17}Az\theta \\ \theta \end{matrix}$$

La codéine est une base assez énergique ; elle bleuit le papier rouge de tournesol. Elle est vénéneuse et exerce sur l'économie une action narcotique, comme la morphine.

Pour l'extraire de l'opium, on épuise celui-ci à plusieurs reprises avec de l'eau froide. Les solutions sont concentrées en présence d'un peu de marbre en poudre pour saturer l'acide méconique libre. On précipite l'acide méconique sous forme de méconate de chaux au moyen du chlorure de calcium. Le liquide filtré et concentré fournit une cristallisation de chlorhydrates de morphine et de codéine. Les deux sels redissous sont précipités par l'ammoniaque qui sépare la morphine, tandis que la codéine reste en solution et se dépose sous forme de chlorhydrate après concentration de la liqueur. Le chlorhydrate de codéine est décomposé par la potasse et la base est cristallisée dans l'éther aqueux.

Les eaux mères au sein desquelles se sont déposés les chlorhydrates de morphine et de codéine étant additionnées d'ammoniaque donnent un précipité composé de narcotine, de papavérine et de thébaïne, tandis que la narcéine reste en solution. Le précipité est dissous dans l'alcool ; la solution fournit d'abord des cristaux de narcotine, que l'on purifie par cristallisations répétées dans l'alcool. L'eau mère des cristaux de narcotine est distillée ; le résidu est traité par l'acide acétique étendu. On ajoute ensuite au liquide acide du sous-acétate de plomb, jusqu'à réaction alcaline.

Dans ces conditions le reste de la narcotine se sépare, tandis que la thébaïne reste en solution.

La thébaïne cristallise en prismes ou en lamelles fusibles à 193°. Elle est insoluble dans l'eau froide, soluble dans l'alcool, la benzine, le chloroforme. Ses solutions dévient à gauche le plan de la lumière polarisée.

Papavérine, $C^{21}H^{21}Az\theta^4$. — Cette base se précipite en même temps que la narcotine dans la préparation indiquée ci-dessus. On la sépare en traitant le précipité par un excès d'une solution d'acide oxalique.

Il se dépose du bioxalate de papavérine très peu soluble, tandis que narcotine reste en solution.

Elle cristallise en prismes fusibles à 147°. Soluble dans l'alcool chaud, le chloroforme, l'acétone, la benzine chaude. Ses solutions dévient à gauche le plan de la lumière polarisée.

Narcotine, $C^{22}H^{23}AzO^{7}$. — Longues aiguilles ou prismes rhombiques, fusibles à 175°. Insoluble dans l'eau ; soluble dans l'alcool ou la benzine bouillants.

Ses solutions dévient à gauche le plan de la lumière polarisée. On peut la séparer de la morphine en utilisant son insolubilité dans une lessive de potasse caustique qui dissout la morphine.

La narcotine bouillie avec de l'eau se dédouble en méconine et en cotarnine :

$$C^{22}H^{23}AzO^{7} = \underset{\text{Méconine.}}{C^{10}H^{10}O^{4}} + \underset{\text{Cotarnine.}}{C^{12}H^{13}AzO^{3}}.$$

Oxydée par le peroxyde de manganèse et l'acide sulfurique étendu, la narcotine donne de l'acide opianique et de la cotarnine :

$$C^{22}H^{23}AzO^{7} + O = \underset{\text{Acide opianique.}}{C^{10}H^{10}O^{5}} + \underset{\text{Cotarnine.}}{C^{12}H^{13}AzO^{3}}.$$

Narcéine, $C^{23}H^{29}AzO^{9} + 2H^{2}O$. — Nous avons vu plus haut qu'en précipitant par l'ammoniaque les eaux mères du chlorhydrate de morphine la liqueur retient de la narcéine. Après avoir séparé le reste de la narcotine par l'acétate basique de plomb, on élimine le plomb par l'acide sulfurique ; le liquide filtré est additionné d'un excès d'ammoniaque ; la liqueur est concentrée et la narcéine qui se sépare est cristallisée dans l'eau et l'alcool.

Elle se présente sous forme de longues aiguilles blanches, qui perdent leur eau de cristallisation à 100°. Soluble dans l'eau chaude et l'alcool, insoluble dans l'éther. Inactive ; fond à 145°,2.

Alcaloïdes des strychnées.

Les fruits de diverses plantes de la famille des Strychnées contiennent plusieurs alcaloïdes vénéneux, dont les plus importants sont la strychnine et la brucine.

Les matières premières qui servent principalement à la préparation de ces bases sont la noix vomique et la fève de Saint-Ignace.

Strychnine, $C^{21}H^{22}Az^{2}O^{2}$. — Elle cristallise en prismes à quatre pans, fusibles à 284°. Sa réaction est alcaline et sa saveur très amère. Elle fonctionne comme amine tertiaire monacide. Fondue avec de la potasse, elle donne de la quinoléine et de l'indol.

Pour isoler la strychnine et la brucine, on épuise la noix vomique par l'alcool étendu.

La solution est distillée pour chasser l'alcool et précipitée par le sous-acétate de plomb. On filtre et on élimine l'excès de plomb dans le liquide filtré par l'hydrogène sulfuré ; on filtre, on ajoute de la magnésie et on abandonne au repos. Le dépôt est traité par l'alcool qui, par concentration, donne des cristaux de strychnine et retient la brucine.

Si l'on broie quelques parcelles de strychnine avec de l'acide sulfurique concentré et si l'on ajoute une goutte d'acide nitrique, puis quelques parcelles de peroxyde de plomb, il se développe une belle coloration bleue passant au violet, au rouge et enfin au jaune. On peut remplacer avec avantage le bioxyde de plomb par le ferricyanure de potassium ou par l'acide chromique.

Brucine, $C^{23}H^{26}Az^2O^4 + 4H^2O$. — Cristallise en prismes hydratés qui perdent leur eau au-dessus de 100° et fondent à l'état anhydre à 178°.

Distillée avec de la potasse, elle donne de l'éthylpyridine β et deux collidines.

La brucine dissoute dans l'acide azotique donne une coloration rouge, qui passe au jaune à chaud et au violet après addition de chlorure stanneux.

LIVRE SEPTIÈME

CHIMIE BIOLOGIQUE OU CHIMIE DE LA VIE

L'organisme vivant est le siège incessant d'une foule de réactions chimiques, les unes d'ordre analytique, les autres d'ordre synthétique, grâce auxquelles il se maintient dans son intégrité, se développe, se multiplie, tout en fournissant du travail.

L'étude de ces phénomènes offre un intérêt tout spécial. Elle est indispensable pour arriver à la solution des problèmes généraux de physiologie végétale et animale.

Beaucoup de ces réactions ont pu être effectuées en dehors de l'organisme vivant, par le seul jeu des affinités chimiques des éléments et de leurs combinaisons. D'autres sont restées jusqu'à présent dans le domaine exclusif de la biologie ; mais on est fondé à admettre qu'il n'en sera pas toujours ainsi et que dans aucun cas l'être vivant ne travaille à l'encontre des affinités.

Ce qui distingue surtout la chimie vivante de la chimie du laboratoire, ce sont les conditions spéciales dans lesquelles s'effectuent les transformations. Pour fixer les idées sur ce point, rappelons un fait bien connu.

Pour brûler avec l'oxygène de l'air une matière organique, telle que le sucre, et la convertir en eau et en acide carbonique, nous devons faire intervenir une température relativement élevée, voisine du rouge. Dans l'être vivant la même combustion se produit d'une façon régulière et continue à une température qui ne dépasse pas 37°.

Le point de départ, oxygène libre et sucre, et le point d'arrivée, acide carbonique et eau, sont les mêmes. Mais, tandis que l'être vivant brûle le sucre à 37°, le chimiste dans son laboratoire ne le brûle qu'au rouge. Il est donc évident que dans l'être vivant réside un mécanisme molé-

culaire spécial, produisant le même résultat qu'une forte élévation de température.

Autre exemple : Nous obtenons la saccharification de l'amidon par une ébullition prolongée de l'empois d'amidon avec de l'eau chargée d'acide sulfurique. L'être vivant, partout où la conversion de l'amidon insoluble en matière sucrée soluble et absorbable est utile, sécrète, par l'intermédiaire d'organes spéciaux, un principe actif (diastase), jouissant, à une température relativement basse (35° à 70°), de la même propriété que l'acide sulfurique étendu et bouillant. Cette faculté toute spéciale que nous retrouvons dans les êtres vivants, non seulement dans les organismes complexes comme ceux des animaux supérieurs, mais jusque dans les cellules élémentaires, cette faculté de provoquer des réactions souvent très complexes, réactions que nous ne pouvons pas toujours réaliser par l'emploi des seules forces chimiques, ou dont tout au moins la réalisation réclame de longs détours et des conditions expérimentales incompatibles avec la vie, cette faculté, disons-nous, peut être envisagée comme la caractéristique chimique de la force vitale.

Des phénomènes analogues et comparables se retrouvent en chimie minérale. Ainsi l'hydrogène et l'oxygène ne s'unissent que sous l'influence d'une température assez haute (350 à 400°). En présence du platine divisé, la réaction commence à la température ordinaire. On a dit, il est vrai, que le métal agissait en condensant les deux gaz et en rapprochant leurs particules actives.

Cette explication est insuffisante. La compression d'un mélange d'oxygène et d'hydrogène, opérée progressivement pour éviter une élévation brusque de température et poussée aussi loin que possible, ne provoque pas la combinaison. Il y a donc quelque chose de plus que nous ne pouvons trouver que dans un état vibratoire particulier des molécules métalliques, état qui, en se communiquant aux gaz en contact, les prédispose à s'unir.

Cela est si vrai, que le platine divisé et légèrement chauffé peut provoquer la décomposition brusque de l'acétylène, avec dégagement de chaleur et de lumière. On sait que l'acétylène est formé par absorption de chaleur, et l'explication de la condensation perd ici toute valeur, puisque l'on a pu liquéfier l'acétylène sans le dédoubler en carbone et hydrogène.

Il est très possible, nous dirions volontiers très probable, que les cellules vivantes sont le siège de mouvements vibratoires moléculaires *spéciaux* et variés, mouvements sous l'influence desquels des réactions chimiques diverses deviennent possibles dès que le corps qui doit et peut les subir pénètre dans la cellule. C'est ainsi qu'on expliquerait la décom-

position du glucose en alcool et acide carbonique dans la cellule du *Saccharomyces cerevisiæ* (levure de bière), la transformation du même glucose en deux molécules d'acide lactique sous l'influence de la levure lactique, sa conversion en acide carbonique, hydrogène et acide butyrique sous l'influence du *Bacille butylicus*.

Il n'y a pas lieu d'établir une division absolue entre la chimie biologique animale et la chimie biologique végétale, qui sur bien des points se rapprochent. Cependant on peut dire d'une manière générale que dans les végétaux les réactions chimiques effectuées sont bien plus variées et que les phénomènes synthétiques dominent. Ce sont les végétaux qui, aux dépens de composés simples, tels que l'acide carbonique, l'eau, l'ammoniaque, l'acide nitrique des nitrates, élaborent des produits multiples et complexes : matières protéiques ; principes sucrés, hydrocarbonés, acides organiques divers, alcaloïdes, carbures, résines, etc.

Chez les animaux les phénomènes synthétiques sont moins marqués ou partent de moins loin.

Dans l'un et l'autre règne les réactions chimiques se produisent dans les cellules élémentaires dont l'organisme vivant est composé. Chaque ordre de cellules réunies en agrégats, dont l'ensemble forme un organe, possède : 1° des tendances chimiques générales et communes aux autres ordres ; 2° des fonctions chimiques spéciales et caractéristiques.

Les cellules du foie, par exemple, sécrètent les produits biliaires et la matière glycogène. Celles des glandes gastriques fournissent le suc gastrique et les produits destinés à provoquer la digestion des matières protéiques (pepsine). Les cellules des glandes mammaires, après la parturition, sécrètent la caséine et le sucre de lait.

Avant d'aborder l'examen des phénomènes chimiques dont l'organisme vivant est le siège, nous devons étudier avec quelques détails les divers groupes de combinaisons qui en forment la base et dont beaucoup n'ont pas encore trouvé leur place dans les chapitres précédents, consacrés à la description systématique des composés du carbone. De là nous passerons à des développements sur la composition chimique des tissus, des organes et des liquides de l'économie.

Un chapitre spécial sera enfin réservé à une vue d'ensemble sur les réactions intraorganiques et sur les relations qui peuvent exister entre les divers ordres de réactions. Dans ce chapitre rentrent les fermentations, qui ne sont autre chose que des réactions provoquées par des organismes élémentaires, de constitution relativement simple. Leur connaissance est de nature à jeter un grand jour sur les faits observés dans un être complexe, faits qui sont le plus ordinairement la résultante de tout un ensemble de *réactions cellulaires*.

CHAPITRE PREMIER

MATIÈRES PROTÉIQUES.

Nous avons donné au tome III, p. 407 à 416, la définition des matières protéiques, ainsi qu'un très court aperçu de leurs caractères physiques et chimiques, de leur composition et de leur constitution telle qu'elle résultait des recherches faites alors.

Depuis cette époque, de nouveaux travaux sont venus compléter et préciser les faits résumés dans notre première publication.

Nous devons donc revenir sur ce point avec plus de détails. Nous examinerons ensuite les propriétés des diverses matières protéiques. Le grand intérêt qui s'attache à l'étude de ces corps tient surtout à leur rôle prépondérant dans les phénomènes chimico-biologiques. Partout où la vie apparaît avec netteté, les composés dont les matières albuminoïdes représentent les types les plus complexes se révèlent à nous en proportions notables.

Pour les animaux d'un ordre supérieur, les tissus sont exclusivement formés par des corps de cet ordre. La constitution chimique des substances protéiques domine donc la chimie biologique et la biologie tout entière. Aussi la recherche de cette constitution a-t-elle été depuis longtemps l'objet des travaux et des préoccupations d'un grand nombre de savants. La solution du problème a été généralement cherchée comme elle devait l'être, par l'analyse.

Briser par des moyens convenablement choisis la molécule si complexe et si élevée de l'albumine et de ses congénères, étudier les fragments de structure plus simple et plus abordable, tel est le seul moyen pratique qui puisse mener au but.

On a essayé successivement, pour transformer les matières protéiques en principes plus simples, tous les moyens connus dont dispose à cet effet la chimie : les oxydants, les agents d'hydratation, tels que les alcalis, les acides minéraux, les ferments figurés et les ferments solubles.

D'utiles renseignements ont été ainsi fournis. On a pu extraire, après réaction faite, des corps définis, cristallisables ou liquides et volatils : leucine, tyrosine, glycocolle, acides gras volatils, aldéhydes, nitriles. Mais, malgré tout, il n'était pas possible de formuler une théorie précise et complète. Tantôt la réaction étudiée, telle que l'oxyda-

on, était trop destructive et susceptible d'interprétations variées et ultiples; tantôt, comme dans les dédoublements par hydratation effectués par les acides, les alcalis ou les ferments, on n'obtenait qu'une action assez faible de termes définis (15 à 20 pour 100), accompagnée un abondant résidu sirupeux ou incristallisable, dont la nature était ussi mal connue que celle de la substance initiale.

L'équation qui devait fournir la solution du problème restait ainsi ndéterminée.

Avec la méthode d'investigation dont j'ai parlé précédemment ome III, p. 410), fondée sur l'emploi de la baryte hydratée à température élevée (200°), on a le double avantage de pouvoir éliminer l'agent himique du dédoublement, une fois la réaction effectuée, et d'arriver à me décomposition plus complète de la molécule organique. En poursuiant les termes de la réaction dans leurs moindres détails, par l'analyse ualitative et par l'analyse quantitative, on parvient à construire, au noyen des seules données expérimentales, une équation dans laquelle igurent en premier membre la matière protéique plus de l'eau, et en econd membre tous les produits de la décomposition.

En soumettant à cette expérience, non seulement les matières albuinoïdes proprement dites, c'est-à-dire les corps qui, comme la caséine, a fibrine, etc., se rapprochent le plus de l'albumine, mais encore les ollagènes et leurs dérivés, osséine, gélatine, ichthyocolle, tissu des artillages, chondrine, ainsi que les productions épidermiques, corne, oils, laine, poils de chèvre, cheveux, soie, etc., on obtient des résultats inon identiques, du moins de même ordre, et assez comparables pour u'il soit permis d'affirmer que toutes ces substances possèdent, comme s corps gras neutres, une constitution analogue, qu'elles sont bâties 'après le même principe et avec des matériaux de même nature.

Les produits de décomposition obtenus avec les divers groupes de natières protéiques sont, en effet, les uns par rapport aux autres, dans la ème relation que les acides gras fournis par les divers corps gras eutres, c'est-à-dire pour la plupart en relation d'homologie.

Cette conclusion découlera nettement de la comparaison faite entre s résultats obtenus avec les principales matières protéiques.

Dans chaque groupe nous prendrons un type auquel nous rattacheons les corps analogues.

Albumine du blanc d'œuf.

L'albumine du blanc d'œuf n'est pas un principe immédiat dans le ai sens du mot. Comme l'*ont montré* les expériences de M. Béchamp

et de M. A. Gautier, l'albumine du blanc d'œuf est un mélange de plusieurs principes très voisins, ne se distinguant les uns des autres que par des nuances, telles que l'intensité du pouvoir rotatoire et la température à laquelle s'opère la coagulation.

Ces différences ne peuvent influer sérieusement ni sur la composition élémentaire ni sur la constitution générale. En prenant comme matière première le blanc d'œuf coagulé par la chaleur et lavé à grande eau, on dispose d'un produit facile à obtenir en grandes masses et qui rend, au point de vue où on se place, d'aussi utiles services que si l'on cherchait à opérer sur une albumine bien définie et péniblement isolée. Sans doute, dans la suite, il sera utile et intéressant de soumettre aux mêmes expériences les diverses espèces d'albumines, afin de voir par quel côté de leur constitution elles peuvent différer ; mais c'est là un point secondaire de la question, qui ne peut être abordé actuellement et qui reste réservé pour le moment où la structure générale sera établie avec une entière certitude.

Les résultats ne sont pas tout à fait semblables suivant que l'on chauffe l'albumine à 100° seulement, ou en vase clos vers 200°, avec 3 parties d'hydrate de baryte cristallisé pour 1 partie d'albumine sèche et 4 à 5 parties d'eau.

Dans les deux cas il se sépare de l'ammoniaque, en même temps qu'il se précipite un mélange de carbonate et d'oxalate de baryte. Les doses d'ammoniaque mise en liberté et de carbonate et d'oxalate de baryte précipités sont les mêmes.

100 parties d'albumine coagulée, lavée et séchée à 110° fournissent, sous forme d'ammoniaque libre, 4,1 parties d'azote, c'est-à-dire presque exactement le quart de l'azote total de la substance employée.

Le rapport entre l'acide oxalique et l'acide carbonique se rapproche beaucoup de celui que présenterait un mélange de 4 molécules du premier et de 3 molécules du second. Enfin, on constate une relation très simple entre les doses d'ammoniaque, d'acide carbonique et d'acide oxalique. Pour chaque molécule de l'un ou de l'autre de ces deux acides bibasiques il y a 2 molécules d'ammoniaque.

L'observation est importante ; car ce sont précisément là les proportions du dédoublement de la carbamide (urée),

$$CO(AzH^2)^2 + H^2O = CO^2 + 2AzH^3,$$

et de l'oxamide,

$$C^2O^2(AzH^2)^2 + 2H^2O = C^2H^2O^4 + 2AzH^3.$$

Le poids de l'ensemble de parties solubles restées dans la liqueur aqueuse, après élimination de l'ammoniaque, séparation des carbonate

et oxalate de baryte et précipitation de la baryte en excès par l'acide carbonique et l'acide sulfurique, ensemble que nous désignerons sous le nom de *résidu fixe*, le poids du résidu fixe, séché à 120°, est à très peu de chose près égal au poids de la matière première employée. Si l'on a eu soin d'opérer des lavages complets du carbonate et du sulfate de baryte, on trouve, pour 100 d'albumine, 96 à 96,5 de résidu fixe. La fixation d'une certaine proportion d'eau est donc venue compenser à peu près exactement la perte de substance due au départ des produits signalés plus haut : ammoniaque, acide carbonique, acide oxalique, acide acétique[1], plus une très faible dose d'une huile odorante, volatile, de constitution pyrrolique[2].

Si l'on joint à ces deux données numériques l'analyse élémentaire du résidu fixe et celle de l'albumine, on a à sa disposition tous les éléments nécessaires pour écrire l'équation de la réaction provoquée par l'hydrate de baryte. Cette équation est assez complexe ; nous la donnons d'abord sans aucune préoccupation théorique et comme l'expression abrégée des déterminations analytiques. Il nous sera facile dans la suite de la simplifier notablement, grâce à une hypothèse très plausible.

Voici l'équation :

$$\underset{\text{Albumine.}}{C^{211}H^{350}Az^{56}O^{71}} + \underset{\text{Eau.}}{51(H^2O)} = \underset{\text{Ammoniaque.}}{14(AzH^3)} + \underset{\text{Acide oxalique.}}{4(C^2H^2O^4)} + \underset{\text{Acide carbonique.}}{3(CO^2)}$$

$$+ \underset{\text{Acide acétique.}}{4(C^2H^4O^2)} + \underset{\text{Résidu fixe.}}{C^{192}H^{386}Az^{42}O^{92}}.$$

Cette équation répond aussi rigoureusement qu'on peut le désirer aux données expérimentales, comme le montre le tableau suivant :

1° Le poids de l'albumine employée (4802) est au poids du résidu fixe (4750) dans le rapport de 100 à 98,8. On a trouvé, pour 100 d'albumine, 96,5 de résidu fixe. En tenant compte d'une moyenne de 1,5 pour 100 de matières minérales (phosphates alcalino-terreux) contenues dans l'albumine coagulée et qui restent mélangées au carbonate et à l'oxalate de baryte, ainsi que du soufre (1,5 pour 100) qui a été négligé, on trouve que l'accord est complet.

2° Le poids de l'azote éliminé sous forme d'ammoniaque est exactement égal au quart de l'azote total.

3° Le poids de l'acide oxalique pour 100 d'albumine est de 7,49. On a trouvé 7,36 à 7,45.

1. L'acide acétique se retrouve dans l'eau condensée pendant la concentration dans une chambre à vide de la liqueur aqueuse purgée de baryte par l'acide carbonique et l'acide sulfurique.

2. La proportion de l'huile volatile, de nature pyrrolique, est si faible (3 à 4 millièmes environ), qu'on peut se dispenser de la faire figurer dans une équation.

[illegible]

[illegible] pour 100 [illegible] l'albumine e[illegible]

[illegible] l'ammoniaque ou [illegible] que et [illegible]

[illegible] correspo[illegible]

[illegible]

[illegible] en centi[illegible]

[illegible] pour 10[illegible]

[illegible] d'eau fi[illegible] du no[illegible] La [illegible] d'anhydrides. [illegible] en CO^2. [illegible]

[illegible] que la rupture de [illegible] divers termes se fait par hy[illegible] et des groupes élémentâ[illegible] la forme

$$[illegible] - H.OH = R.AzH^2 + CO.OH.$$

$$\diagdown R'$$

[illegible] des résidus quelconques plus ou moi[illegible]

[illegible] est un résultat direct de l'expérience; il domi[illegible] de l'albumine par la baryte et ne doi[illegible]

[illegible] aller plus loin il de[illegible] examen. La [illegible] de [illegible]

1° Le rapport atomique entre le carbone et l'hydrogène se rapproche beaucoup du rapport simple 1 : 2. La différence de 2 atomes d'hydrogène sur 586 est si faible, qu'elle échappe à l'analyse élémentaire et rentre dans les erreurs que l'on peut commettre dans les meilleures déterminations.

2° Le rapport entre l'azote et l'oxygène est très voisin du rapport simple 1 : 2. Il est égal à 1 : 2,19 (théorie) ou 1 : 2,18 (expérience). Ici la différence est trop grande pour dériver d'une incertitude d'analyse ; elle s'explique du reste tout naturellement par la composition du résidu fixe.

Parmi les termes, tous azotés, qui par leur mélange forment ce résidu, la plupart offrent pour l'azote et l'oxygène le rapport simple 1:2. Mais ils sont néanmoins accompagnés d'autres produits, moins abondants, pour lesquels le rapport est 2 : 5 ou 1 : 3 et même 1 : 4.

L'analyse immédiate du résidu fixe constitue une opération longue et pénible. Elle peut être effectuée par l'emploi exclusif de dissolvants neutres : eau, alcool à divers degrés de concentration. Les corps qu'il s'agit de séparer ainsi par cristallisations fractionnées ou dissolutions étant souvent très rapprochés par leurs propriétés (homologues voisins) et n'offrant aucun de ces caractères physiques faciles à établir, tels que points de fusion et de distillation, il est nécessaire de s'aider comme mode de renseignement des données fournies par l'analyse élémentaire, en n'acceptant comme principes définis que les corps qui gardent une composition constante après des cristallisations répétées et fractionnées.

L'analyse immédiate du résidu fixe conduit à des résultats différents, suivant que l'hydratation a été effectuée à 100° ou à 200° en vase clos.

Après un traitement à la baryte à 100°, le résidu fixe fournit :

1° Une petite quantité de tyrosine ou acide hydrocoumarique amidé dans la branche latérale :

$$C^9H^{11}AzO^3 = C^6H^4 \begin{matrix} OH \\ C^2H^3 \end{matrix} \begin{matrix} AzH^2 \\ CO^2H \end{matrix}.$$

Le poids de la tyrosine ne dépasse pas 3,5 pour 100 d'albumine. Ce corps est facile à isoler, en raison de sa faible solubilité dans l'eau et dans l'alcool. Il est de plus aisément caractérisé par la forme de ses cristaux. Sous le microscope il prend l'apparence de longues et fines aiguilles isolées ou groupées en pinceaux simples ou doubles.

Les réactions colorées de Millon et de Piria permettent d'en déceler des traces.

2° Une série de termes homologues répondant à la formule générale $C^nH^{2n}Az^2O^4$, avec des valeurs de n variant de 11 à 7.

Ces corps sont incolores, de saveur sucrée assez prononcée. Leur solubilité dans l'eau va en augmentant à mesure que n diminue. La solubilité dans l'alcool diminue au contraire en même temps que la valeur de n.

Cette double circonstance permet d'arriver à la séparation. Ils cristallisent d'autant plus aisément et plus distinctement que la molécule est plus riche en carbone. Les cristaux obtenus par concentration et refroidissement des solutions aqueuses et alcooliques sont généralement peu distincts, sauf pour les termes supérieurs; ils offrent l'apparence de mamelons ou de grumeaux.

On a donné à ces corps le nom générique de *glucoprotéines*, pour rappeler leur saveur et leur origine.

3° Un produit très soluble dans l'eau et dans l'alcool absolu froid, cristallisant avec une extrême difficulté et dont les solutions se dessèchent à 120° sous la forme d'une masse jaunâtre, transparente, amorphe, dure et cassante à froid, molle à 120°, d'une saveur un peu sucrée, légèrement acidulée et désagréable. L'analyse de ce corps, séché à 125°, conduit à une expression de la forme $C^nH^{2n-2}Az^2O^4$, avec une valeur de n intermédiaire entre 9 et 10. Il est probable qu'il est constitué par un mélange de

$$C^9H^{16}Az^2O^4 \quad \text{et de} \quad C^{10}H^{18}Az^2O^4 \quad (^1).$$

L'analyse élémentaire du résidu fixe obtenu à 100° conduit à une expression dans laquelle le rapport atomique de l'azote à l'oxygène est plus rapproché de 1 : 2 que dans le résidu fixe formé à 200° :

$$Az : O :: 1 : 2,03.$$

Le rapport atomique du carbone à l'hydrogène est un peu plus fort que 1 : 2.

La composition immédiate dont nous venons de donner les résultats s'accorde avec ces données. Elle est en réalité fort simple, puisque nous n'avons rencontré, comme produits de quelque importance, que des homologues ayant la forme $C^nH^{2n}Az^2O^4$ et $C^nH^{2n-2}Az^2O^4$, avec une valeur moyenne de n égale dans les deux cas à 9.

Le résidu fixe obtenu à 200°, s'il diffère du précédent, doit contenir les produits de transformation, sous l'influence de la baryte à température élevée, des corps signalés plus haut.

1. $C^{19}H^{34}Az^4O^8$	exige	Carbone. . . .	51,1	On a trouvé	Carbone. . . .	50,9
		Hydrogène. . .	7,6		Hydrogène. . .	7,7
		Azote. . . .	12,5		Azote.	12,6

On y a trouvé :

1° De la tyrosine, 3,5 pour 100 d'albumine;

2° Des acides amidés correspondant aux acides gras, de la forme $C^nH^{2n+1}AzO^2$, avec une valeur de n variant de 6 à 4.

Leucine ou acide amidocaproïque $C^6H^{13}\left\{\begin{matrix}AzH^2\\CO^2H\end{matrix}\right.$

Butalanine ou acide amidovalérique $C^5H^{11}\left\{\begin{matrix}AzH^2\\CO^2H\end{matrix}\right.$

Acide amidobutyrique $C^4H^9\left\{\begin{matrix}AzH^2\\CO^2H\end{matrix}\right.$

Le poids total de ces acides amidés, remarquable par la netteté de leurs cristaux et par la facilité avec laquelle on peut les amener à cristalliser, est d'environ 30 à 35 pour 100 du poids du résidu fixe.

Ils cristallisent successivement par concentration étagée et refroidissement de la solution aqueuse du résidu fixe, solution privée par l'acide carbonique de toute la baryte que cet agent peut éliminer à l'état de carbonate insoluble.

La leucine et la butalanine dominent dans le mélange, pour lequel la valeur moyenne de n est égale à 5,5.

Dans les cristallisations successives obtenues pendant les purifications, en concentrant la solution aqueuse des premiers dépôts cristallisés, on constate très souvent la production de cristaux constitués par une combinaison moléculaire de deux homologues voisins, répondant d'après l'analyse à des formules telles que les suivantes :

$$C^{11}H^{25}Az^2O^4 = C^6H^{13}AzO^2 + C^5H^{11}AzO^2,$$
$$C^9H^{20}Az^2O^4 = C^5H^{11}AzO^2 + C^4H^9AzO^2.$$

Les produits de cette espèce ne se laissent pas toujours dédoubler, par des cristallisations répétées, en termes constituants plus simples. Ils offrent généralement des caractères cristallographiques moins nets que les composés définis, et présentent l'apparence de grains ou de mamelons.

Les acides amidés $C^nH^{2n+1}AzO^2$ ont une constitution bien établie par leurs dédoublements et leur mode de synthèse :

Action de l'acide azoteux.

$$C^nH^{2n}\left\{\begin{matrix}AzH^2\\CO^2H\end{matrix}\right. + AzO^2H = Az^2 + C^nH^{2n}\left\{\begin{matrix}OH\\CO^2H\end{matrix}\right.$$

Action de la chaleur.

$$C^nH^{2n}\left\{\begin{matrix}AzH^2\\CO^2H\end{matrix}\right. = CO^2 + C^nH^{2n+1}.AzH^2.$$

Synthèse.

$$\mathrm{C}^n\mathrm{H}^{2n}\left\langle\begin{matrix}\mathrm{Cl}\\ \mathrm{C}\mathrm{O}^2\mathrm{H}\end{matrix}\right. + \mathrm{AzH}^3 = \mathrm{C}^n\mathrm{H}^{2n}\left\langle\begin{matrix}\mathrm{AzH}^2\\ \mathrm{C}\mathrm{O}^2\mathrm{H}\end{matrix}\right. + \mathrm{ClH}.$$

$$\mathrm{C}^n\mathrm{H}^{2n}\left\langle\begin{matrix}\mathrm{OH}\\ \mathrm{C}\mathrm{O}^2\mathrm{H}\end{matrix}\right. + \mathrm{AzH}^3 = \mathrm{C}^n\mathrm{H}^{2n}\left\langle\begin{matrix}\mathrm{AzH}^2\\ \mathrm{C}\mathrm{O}^2\mathrm{H}\end{matrix}\right. + \mathrm{H}^2\mathrm{O}.$$

Nous donnerons à ces composés les noms génériques de *leucines* ou de *glycocolles*.

Les derniers dépôts cristallins constitués par des leucines inférieures se sont formés au sein d'une eau mère déjà à moitié sirupeuse. En concentrant encore davantage, on voit encore se séparer des grains cristallins, mais ils sont empâtés dans un liquide tellement épais, que leur isolement devient pénible et donne lieu à des pertes de matière trop considérables. Il est plus avantageux alors de dessécher cette eau mère dans le vide, à 100°, avec le concours de la trompe et de recourir à l'emploi de l'alcool.

Le résidu est épuisé à plusieurs reprises avec de l'alcool à 90 pour 100, bouillant. On obtient ainsi : 1° des solutions; 2° un résidu insoluble dans l'alcool.

Par concentration et refroidissement, les solutions alcooliques donnent de nouveaux cristaux, qui, après purifications, viennent se ranger dans le groupe des leucines ($n = 4$ et 5). L'alcool mère étant enfin distillé laisse un résidu que l'alcool absolu scinde en un produit soluble à froid dans ce liquide et en grumeaux insolubles appartenant au groupe des leucines ($n = 4$).

Le composé soluble à froid dans l'alcool absolu est très difficilement cristallisable, très soluble dans l'eau, de saveur sucrée. Ses solutions se dessèchent sous la forme d'une masse transparente, amorphe, jaunâtre, dont l'analyse conduit à une expression de la forme $\mathrm{C}^n\mathrm{H}^{2n}\mathrm{Az}^2\mathrm{O}^4$ (n étant compris entre 8 et 10).

Le résidu non dissous dans l'alcool à 90 pour 100 bouillant est en grande partie formé par les sels barytiques d'un ou de plusieurs acides.

Ces acides appartiennent à plusieurs types :

Les deux plus importants comme masses, les seuls qui méritent sous ce rapport de fixer l'attention et d'entrer en ligne de compte pour établir la constitution de l'albumine, sont représentés par les formules générales

$$\mathrm{C}^n\mathrm{H}^{2n}\mathrm{Az}^2\mathrm{O}^5 \text{ et } \mathrm{C}^m\mathrm{H}^{2m-2}\mathrm{Az}^2\mathrm{O}^5.$$

n est compris entre 8 et 10.

m est compris entre 6 et 8.

Exceptionnellement, et toujours en très petites quantités, on a pu

isoler des acides appartenant aux types $C^nH^{2n-1}AzO^4$ ($n=4$ et 5, acides aspartique et glutamique), $C^nH^{2n-3}AzO^5$ ($n=5$, acide glutimique).

Les acides $C^8H^{16}Az^2O^5$, $C^9H^{18}Az^2O^5$, $C^{10}H^{20}Az^2O^5$ du premier type sont très solubles dans l'eau et dans l'alcool absolu froid, déliquescents, de saveur acide prononcée. Ils cristallisent difficilement et ce n'est qu'à la longue que leurs solutions aqueuses, amenées à consistance sirupeuse, finissent par se prendre en une masse cristalline, composée de minces aiguilles brillantes, groupées autour de centres. Nous désignerons ces acides sous le nom générique d'*acides hydroprotéiques*, en réservant celui d'*acides protéiques* aux acides du second type.

Les acides hydroprotéiques se transforment, lorsqu'on les maintient longtemps entre 100 et 120°, en anhydrides amorphes, de saveur désagréable, un peu amère, déliquescents, très solubles dans l'alcool froid et offrant l'apparence de masses transparentes, jaunâtres, se ramollissant à 100°.

L'acide acétique anhydre et bouillant ne les convertit pas en dérivés acétylés. Leur solution dans l'anhydride acétique évaporée à 125° laisse un résidu brun, dont le poids est égal à celui du produit initial séché à la même température.

Bouillis avec un excès d'iodure d'éthyle, en présence de l'alcool étendu et d'un alcali (hydrate de baryte), ils se convertissent en dérivés diéthylés sirupeux, épais, de saveur amère, très solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Chauffés à 330° avec un excès de poudre de zinc dans un courant d'hydrogène, ils fournissent une proportion notable de bases liquides, volatiles, non oxygénées, douées d'une odeur qui rappelle celle de l'huile animale de Dippel.

Ces bases sont solubles dans l'acide chlorhydrique étendu, peu solubles dans l'eau, insolubles dans une lessive de potasse. Elles se colorent assez rapidement en brun au contact de l'air et se résinifient. Sous l'influence de l'acide chlorhydrique étendu, elles donnent lentement à froid, plus rapidement à chaud, les dépôts floconneux rouges ou rouge-brun caractéristiques des bases pyrroliques. Leur solution dans l'acide chlorhydrique étendu précipite immédiatement par le perchlorure de fer en noir bleuté ou en noir.

D'après ces réactions, on est fondé à envisager ces bases comme des dérivés du pyrrol, dont les homologues (méthyl et diméthylpyrrols) ont été extraits du goudron provenant de la distillation sèche des matières animales.

Les portions de ces bases liquides qui passent au-dessous de 100° ont donné des nombres s'accordant avec la formule C^5H^7Az, formule confir-

mée par la densité de vapeur. Dans les portions passant vers 150° le rapport du carbone à l'hydrogène augmente et la formule tend vers l'expression C^5H^7Az. Ce sont donc des bases hydropyrroliques.

Il est à remarquer que ces bases huileuses ne prennent naissance qu'aux dépens des composés azotés de la forme $C^nH^{2n}Az^2O^5$ ou $C^nH^{2n-2}Az^2O^4$ (leucéines ou anhydrides des acides hydroprotéiques).

La glycocolle et ses homologues $C^nH^{2n+1}AzO^2$ n'en donnent pas trace lorsqu'on les chauffe avec de la poudre de zinc à 300° dans un courant d'hydrogène.

Ils se scindent assez nettement en acide carbonique et en une amine de la série grasse, en même temps qu'il se sublime un anhydride (leucinimide, etc.). Ces diverses réactions conduisent à faire admettre que dans les leucéines et les acides hydroprotéiques l'azote entre sous forme de groupe d'imide

$$R.AzH.R' \text{ et non de groupe d'amide } R.AzH^2.$$

Un acide tel que $C^{10}H^{20}Az^2O^5$ donnerait par l'action de la chaleur

$$H^2O + 2CO^2 + [2(C^4H^9Az) = H^4 + 2(C^4H^7Az)].$$

Il est probable que la poudre de zinc n'intervient ici que pour faciliter la décomposition comme conducteur de la chaleur.

Les acides protéiques du type $C^nH^{2n-2}Az^2O^5$ cristallisent plus facilement et sont moins déliquescents que les précédents. Leur réaction est franchement acide. Leurs sels barytiques sont très solubles dans l'eau, incristallisables, insolubles dans l'alcool fort. La dose de baryte non éliminable par l'acide carbonique correspond à un équivalent de baryum pour la formule proposée.

Si nous nous rappelons maintenant que lors du dédoublement de l'albumine opéré à 100° on ne trouve que des glucoprotéines cristallisables (α) $C^nH^{2n}Az^2O^4$ ($n = 7$ à 4) et 15 à 20 pour 100 d'un produit incristallisable, soluble dans l'eau et l'alcool absolu, du type

$$C^nH^{2n-2}Az^2O^4 \quad \text{ou} \quad C^mH^{2m-4}Az^4O^8 \ (m = 2n),$$

nous sommes forcément amenés à dériver de ces produits, termes uniques d'un premier dédoublement :

1° Les leucines $C^nH^{2n+1}AzO^2$;

2° Les acides hydroprotéiques $C^nH^{2n}Az^2O^5$ et leurs anhydrides $C^nH^{2n-2}Az^2O^4$;

3° Les acides protéiques $C^nH^{2n-2}Az^2O^5$;

4° Les glucoprotéines β, non dédoublables à 200°.

En soumettant isolément les glucoprotéines cristallisables α, $C^nH^{2n}Az^2O^4$ et le corps incristallisable très soluble $C^nH^{2n-2}Az^2O^4$ à l'action de la baryte à 200°, on arrive à se rendre compte de la part apportée par chacun de ces groupes.

Les deux résidus fixes formés l'un à 100°, l'autre à 200°, offrant à peu de chose près la même composition élémentaire, les doses d'ammoniaque et d'acides oxalique, carbonique et acétique éliminées étant également les mêmes, on doit en conclure que la transformation des glucoprotéines $C^nH^{2n}Az^2O^4$ et du composé sirupeux incristallisable $C^nH^{2n-2}Az^2O^4$ en leucines, acides hydroprotéiques et protéiques s'effectue sans hydratation concomittante et par simple rupture de molécule. Un fait semblable serait anormal, mais il est aisé d'en donner une interprétation simple et rationnelle.

Si nous donnons aux glucoprotéines dédoublables en leucines et en acides hydroprotéiques une constitution représentée par l'expression

$$CO^2H.C^aH^{2a}.AzH \dagger C^bH^{2b}.AzH.C^dH^{2d}.CO^2H,$$

nous pouvons admettre que sous l'influence de la baryte, à 200°, la rupture a lieu au point marqué par une croix (†) et par addition d'une molécule d'eau :

$$\begin{array}{l} \qquad\qquad\qquad CO^2H.C^aH^{2a} \diagdown \\ CO^2H.C^dH^{2d}.AzH.C^bH^{2b} \diagup \end{array} AzH + \begin{array}{c} H \\ \vdots \\ OH \end{array}$$

$$= \underset{\text{Leucine.}}{CO^2H.C^aH^{2a}.AzH^2} + \underset{\text{Oxyacide de la forme } C^nH^{2n+1}AzO^5.}{CO^2H.C^dH^{2d}.AzH.C^bH^{2b}.OH.}$$

Ces oxyacides se condenseraient ensuite par perte d'eau en anhydrides (acides hydroprotéiques, leucéines) :

$$2(C^nH^{2n+1}AzO^5) - H^2O = C^pH^{2p}Az^2O^5 \ (p = 2n),$$
$$(C^nH^{2n+1}AzO^5)^2 - 2H^2O = C^pH^{2p-1}Az^2O^4.$$

Il y aurait ainsi dans la molécule d'albumine deux genres de liens dénouables par hydratation :

1° Des liens d'amide $R.AzH \dagger CO.R$ dédoublables à 100° :

$$R.AzH \dagger CO.R' + H.OH = R.AzH^2 + CO \begin{array}{l} \diagup OH \\ \diagdown R' \end{array};$$

2° Des liens d'amines plus solides, qui résistent à l'hydratation à

100° et qui ne cèdent que vers 200°. La structure adoptée rend compte de cette stabilité plus grande.

On sait, en effet, que l'hydratation d'une amide $R.C\Theta.AzH^2$ est plus aisée que celle d'une amine $R.CH^2.AzH^2$.

En adoptant pour les glucoprotéines $\mathfrak{C}^nH^{2n}Az^2\Theta^4$ la formule de structure

$$\begin{array}{l} \mathfrak{C}^aH^{2a} \begin{cases} \mathfrak{C}\Theta^2H \\ AzH \end{cases} \\ \mathfrak{C}^bH^{2b} \begin{cases} AzH \\ \mathfrak{C}^dH^{2d} \begin{cases} AzH \\ \mathfrak{C}\Theta^2H, \end{cases} \end{cases} \end{array}$$

on voit que la rupture par hydratation, avec production de leucines et d'oxyacides, peut s'effectuer à droite ou à gauche du groupe $\mathfrak{C}^bH^{2b}$. Dans l'un des cas on aurait

$$\mathfrak{C}^aH^{2a} \begin{cases} \mathfrak{C}\Theta^2H \\ AzH^2 \end{cases} \quad \text{et} \quad \begin{array}{l} \mathfrak{C}^bH^{2b} \begin{cases} \Theta H \\ AzH \end{cases} \\ \mathfrak{C}^dH^{2d} \begin{cases} AzH \\ \mathfrak{C}\Theta^2H, \end{cases} \end{array}$$

dans l'autre on aurait

$$\mathfrak{C}^dH^{2d} \begin{cases} \mathfrak{C}\Theta^2H \\ AzH^2 \end{cases} + \begin{array}{l} \mathfrak{C}^bH^{2b} \begin{cases} \Theta H \\ AzH \end{cases} \\ \mathfrak{C}^aH^{2a} \begin{cases} AzH \\ \mathfrak{C}\Theta^2H. \end{cases} \end{array}$$

On explique ainsi la formation simultanée de plusieurs homologues dans chacun des types de composés azotés formés aux dépens de l'albumine.

Le corps incristallisable du type $\mathfrak{C}^nH^{2n-2}Az^2\Theta^4$ ($n = 9$ à 10) qui accompagne les glucoprotéines α dans le dédoublement à 100°, offre une constitution analogue, mais plus complexe. L'expérience directe conduit à le faire envisager comme le générateur des acides protéiques $\mathfrak{C}^nH^{2n-2}Az^2\Theta^5$ et des glucoprotéines β incristallisables $\mathfrak{C}^nH^{2n}Az^2\Theta^4$, non dédoublables, trouvées après décomposition à 200°.

Ce corps est en apparence isomère avec les leucéines ou anhydrides hydroprotéiques. En réalité son poids moléculaire doit être doublé et sa formule devient $\mathfrak{C}^mH^{2m-4}Az^4\Theta^8$.

Il se partage à 200°, sous l'influence de la baryte, en acides protéiques $\mathfrak{C}^nH^{2n-2}Az^2\Theta^5$ et en glucoprotéines $\beta\,\mathfrak{C}^nH^{2n}Az^2\Theta^4$.

Il représente donc 2 molécules de glucoprotéines α soudées par le carbone en deux points distincts et dont chacune aurait perdu 2 atomes d'hydrogène.

Nous donnons à ce produit le nom de *dileucéine*. Sa formule décom-

posée se présente sous la forme

$$\mathrm{C}\Theta^2\mathrm{H}.\mathrm{C}^c\mathrm{H}^{2c-1}.\mathrm{AzH} + \mathrm{C}^d\mathrm{H}^{2d} + \mathrm{AzH}.\mathrm{C}^c\mathrm{H}^{2c-1}.\mathrm{C}\Theta^2\mathrm{H},$$

$$\mathrm{C}\Theta^2\mathrm{H}.\mathrm{C}^c\mathrm{H}^{2c-1}.\mathrm{AzH} + \mathrm{C}^d\mathrm{H}^{2d} + \mathrm{AzH}.\mathrm{C}^c\mathrm{H}^{2c-1}.\mathrm{C}\Theta^2\mathrm{H}.$$

Par fixation d'une molécule d'eau on a

$$\begin{matrix}\mathrm{C}\Theta^2\mathrm{H}.\mathrm{C}^c\mathrm{H}^{2c-1}.\mathrm{AzH}^2 \\ \mathrm{C}\Theta^2\mathrm{H}.\mathrm{C}^c\mathrm{H}^{2c-1}.\mathrm{AzH}^2\end{matrix} + \Theta \begin{matrix}\mathrm{C}^d\mathrm{H}^{2d}.\mathrm{AzH}.\mathrm{C}^c\mathrm{H}^{2c-1}.\mathrm{C}\Theta^2\mathrm{H} \\ \mathrm{C}^d\mathrm{H}^{2d}.\mathrm{AzH}.\mathrm{C}^c\mathrm{H}^{2c-1}.\mathrm{C}\Theta^2\mathrm{H}\end{matrix}$$

Glucoprotéoses : Acide protéique ou anhydride d'un composé de la forme

$$\Theta\mathrm{H}.\mathrm{C}^d\mathrm{H}^{2d}.\mathrm{AzH}.\mathrm{C}^c\mathrm{H}^{2c-1}.\mathrm{C}\Theta^2\mathrm{H}$$

$$\Theta\mathrm{H}.\mathrm{C}^d\mathrm{H}^{2d}.\mathrm{AzH}.\mathrm{C}^c\mathrm{H}^{2c-1}.\mathrm{C}\Theta^2\mathrm{H}$$

En posant $b=1$ et $d=2$, l'acide protéique devient $\mathrm{C}^4\mathrm{H}^{11}\mathrm{Az}^2\Theta^3$, qui est l'une des formules trouvées.

Nous connaissons maintenant tous les termes du dédoublement ; il ne nous reste qu'à reconstruire la molécule successivement démolie, en utilisant les matériaux obtenus.

Ce travail peut être simplifié si on néglige les corps tout à fait secondaires comme masses, tels que la tyrosine, les acides glutamique, glutimique et aspartique. On peut en effet admettre, comme nous l'avons dit plus haut, que l'albumine coagulée est un mélange de plusieurs principes immédiats très voisins, ne différant dans leur structure que par des détails tout à fait accessoires. Ainsi, telle albumine fournirait de la tyrosine, tandis que dans une autre variété ce groupement serait remplacé par une quantité équivalente de leucine.

Il serait cependant facile, avec les points de soudure dont on dispose, de construire une molécule assez complexe pour embrasser un groupement tyrosique. Cette molécule pèserait environ 3500 ; une telle manière de procéder ne modifierait pas le sens général et essentiel des conclusions. Il vaut donc mieux se borner au cas le plus simple, pouvant satisfaire à toutes les données expérimentales de quelque importance.

Rappelons-les sommairement.

1° Analyse élémentaire de l'albumine coagulée :

Carbone	52,8
Hydrogène	7,16
Azote	16,4
Soufre	1,5

2° Analyse élémentaire du résidu fixe séché à 110° :

Carbone	48,2 — 48,5
Hydrogène	8,0 — 8,2
Azote	12,4 — 12,6

3° Poids du résidu fixe pour 100 d'albumine = 96,5;

4° Azote ammoniacal = 4,1 pour 100 d'albumine, 1/4 de l'azote total;

5° Somme des acides carbonique et oxalique correspondant à 1 molécule d'acide pour 2 molécules d'ammoniaque;

6° Poids de l'acide acétique = 4,5 à 5 pour 100 d'albumine;

7° Nombre des molécules d'eau fixées dans le dédoublement égal ou très peu inférieur à celui des atomes d'azote de l'albumine;

8° Nature et modes de transformation des termes du dédoublement.

La formule de structure suivante satisfait à toutes les conditions énumérées ci-dessus. Il suffit d'y attribuer aux lettres *a*, *b*, *d*, *p*, *q* qui servent d'exposants ou de facteurs atomiques, des valeurs numériques convenablement choisies et égales à leur valeur moyenne dans chaque type de composés, en s'arrangeant de façon à arriver à une expression aussi voisine que possible de $C^{60}H^{100}Az^{16}O^{20}$, expression dans laquelle nous négligeons provisoirement le soufre :

$$
\begin{array}{l}
C^2O^2 \begin{cases} Az \begin{cases} CO.C^aH^{2a}.AzH + C^bH^{2b} + AzH.C^dH^{2d}.CO.OH \\ CO.C^aH^{2a}.AzH + C^bH^{2b} + \underbrace{Az\ .C^dH^{2d}.CO.} \end{cases} \\ Az \begin{cases} CO.CH^3 \\ CO \end{cases} \\ \qquad\qquad C^nH^{2n-2} \begin{cases} AzH + C^pH^{2p}.AzH.C^qH^{2q-1}.CO.OH \\ AzH + C^pH^{2p}.AzH.C^qH^{2q-1}.CO.OH \end{cases} \end{cases} \\
CO \begin{cases} Az \begin{cases} CO \\ H \end{cases} \\ Az \begin{cases} CO.C^aH^{2a}.AzH + C^bH^{2b} + \overbrace{Az\ .C^dH^{2d}.CO.} \\ CO.C^aH^{2a}.AzH + C^bH^{2b} + AzH.C^dH^{2d}.CO.OH. \end{cases} \end{cases}
\end{array}
$$

La répartition des valeurs numériques des exposants est une question accessoire, dépendant de l'homologie. Les CH^2 enlevés d'un côté doivent se retrouver d'un autre. L'important est de constater que cette formule théorique ne rencontre aucune opposition de fait; qu'elle tient compte de l'expérience d'une manière rationnelle et satisfaisante; en d'autres termes, qu'elle remplit les conditions d'une bonne théorie. Donnons-lui d'abord une forme numérique correspondant à la

ition élémentaire de l'albumine :

$$
\begin{array}{l}
\mathrm{C}^2\mathrm{O}^2 \begin{cases} \mathrm{Az} \begin{cases} \mathrm{C}\mathrm{O}.\mathrm{C}^3\mathrm{H}^{10}.\mathrm{AzH} \dagger \mathrm{C}^2\mathrm{H}^4.\mathrm{AzH}.\mathrm{C}^2\mathrm{H}^4.\mathrm{C}\mathrm{O}.\mathrm{OH} & (1) \\ \mathrm{C}\mathrm{O}.\mathrm{C}^4\mathrm{H}^8.\mathrm{AzH} \dagger \mathrm{C}\,\mathrm{H}^2.\mathrm{Az}\ .\mathrm{C}^2\mathrm{H}^4.\mathrm{C}\mathrm{O}. & (2) \end{cases} \\
\mathrm{Az} \begin{cases} \mathrm{C}\mathrm{O}.\mathrm{C}\mathrm{H}^3 \\ \mathrm{C}\mathrm{O} \end{cases} \\
\qquad\qquad \mathrm{C}^7\mathrm{H}^{12} \begin{cases} \mathrm{AzH} \dagger \mathrm{C}\mathrm{H}^2.\mathrm{AzH}.\mathrm{C}^2\mathrm{H}^3.\mathrm{C}\mathrm{O}.\mathrm{OH} \\ \mathrm{AzH} \dagger \mathrm{C}\mathrm{H}^2.\mathrm{AzH}.\mathrm{C}^2\mathrm{H}^3.\mathrm{C}\mathrm{O}.\mathrm{OH} \end{cases} \quad (3) \\
\mathrm{C}\mathrm{O} \begin{cases} \mathrm{Az} \begin{cases} \mathrm{C}\mathrm{O} \\ \mathrm{H} \end{cases} \\
\mathrm{Az} \begin{cases} \mathrm{C}\mathrm{O}.\mathrm{C}^3\mathrm{H}^6.\mathrm{AzH} \dagger \mathrm{C}^2\mathrm{H}^4.\mathrm{Az}\ .\mathrm{C}^2\mathrm{H}^4.\mathrm{C}\mathrm{O}. & (4) \\ \mathrm{C}\mathrm{O}.\mathrm{C}^4\mathrm{H}^8.\mathrm{AzH} \dagger \mathrm{C}\,\mathrm{H}^2.\mathrm{AzH}.\mathrm{C}^2\mathrm{H}^4.\mathrm{C}\mathrm{O}.\mathrm{OH} & (5) \end{cases} \end{cases}
\end{array}
$$

$$= \mathrm{C}^{60}\mathrm{H}^{100}\mathrm{Az}^{16}\mathrm{O}^{20} \text{ pesant } 1364^1.$$

Il est facile de déduire de cette formule l'histoire chimique du dédoublement de l'albumine.

I. Par l'ébullition à 100° avec l'eau de baryte, les liens d'amides entre $\mathrm{C}\mathrm{O}$ et Az se dénouent, tout en fixant chacun une molécule d'eau. On obtient :

1° Ammoniaque. . . 4 molécules pour 16 atomes d'azote ;

2° Acide carbonique. 1 molécule } 2 molécules d'acides oxalique et carbonique pour 4 molécules d'ammoniaque[2];

3° Acide oxalique. . 1 molécule }

4° Acide acétique. . 1 molécule correspondant à 4,39 pour 100 d'albumine. On a trouvé 4,5 ;

5° Glucoprotéines α : $\mathrm{C}^{11}\mathrm{H}^{22}\mathrm{Az}^2\mathrm{O}^4$; $\mathrm{C}^9\mathrm{H}^{18}\mathrm{Az}^2\mathrm{O}^4$. Elles sont formées par la séparation des deux branches supérieures 1 et 2 et des deux branches inférieures 4 et 5;

6° Dileucéine $\mathrm{C}^{17}\mathrm{H}^{30}\mathrm{Az}^4\mathrm{O}^8$, formée aux dépens du groupement moyen 3 qui est à cheval sur l'urée et sur l'oxamide.

II. A 200° les glucoprotéines α et la dileucéine éprouvent un nouveau dédoublement par hydratation aux points marqués par des croix $\dagger$.

Les glucoprotéines α se partagent chacune en une molécule de leucines ou homologues de glycocolle,

$$[\mathrm{C}^6\mathrm{H}^{13}\mathrm{Az}\mathrm{O}^2;\ 2(\mathrm{C}^5\mathrm{H}^{11}\mathrm{Az}\mathrm{O}^2);\ \mathrm{C}^4\mathrm{H}^9\mathrm{Az}\mathrm{O}^2],$$

1. Cette formule exige pour 100 :

Carbone	52,8	On a trouvé	Carbone.	52,8
Hydrogène	7,3		Hydrogène.	7,2
Azote.	16,4		Azote.	16,4.

2. L'expérience donne 4 molécules d'acide oxalique pour 3 molécules d'acide carbonique : mais il suffit d'admettre un mélange de 2/3 d'albumine oxalo-carbonique avec 2/3 d'albumine dioxalique pour faire disparaître cette faible différence entre la théorie et l'expérience.

et en une molécule d'oxyacide,

$$[2(\text{C}^5\text{H}^{11}\text{Az}\theta^3;\ 2(\text{C}^4\text{H}^9\text{Az}\theta^3)].$$

Ces oxyacides se convertissent en anhydrides (acides hydroprotéiques),

$$[\text{C}^{10}\text{H}^{20}\text{Az}^2\theta^5;\ \text{C}^8\text{H}^{14}\text{Az}^2\theta^5].$$

La dileucéine se scinde en glucoprotéine β non dédoublable,

$$\text{C}^9\text{H}^{16}\text{Az}^2\theta^4,$$

et en acide protéique,

$$\text{C}^8\text{H}^{14}\text{Az}^2\theta^5.$$

Le résidu fixe se composerait donc comme il suit :

$$\underbrace{\text{C}^6\text{H}^{13}\text{Az}\theta^2;\ 2(\text{C}^5\text{H}^{11}\text{Az}\theta^2);\ \text{C}^4\text{H}^9\text{Az}\theta^2}_{\text{Leucines.}} + \underbrace{\text{C}^{10}\text{H}^{20}\text{Az}^2\theta^5}_{\text{Acide hydroprotéique.}} + \underbrace{\text{C}^8\text{H}^{14}\text{Az}^2\theta}_{\text{Leucéine}}$$

$$+ \underbrace{\text{C}^9\text{H}^{16}\text{Az}^2\theta^4}_{\text{Glucoprotéine }\beta.} + \underbrace{\text{C}^8\text{H}^{14}\text{Az}^2\theta^5}_{\text{Acide protéique.}} = \text{C}^{55}\text{H}^{110}\text{Az}^{12}\theta^{26}.$$

Le poids de cette formule est égal à 1354; comparé au poids de l'albumine 1364, on trouve le rapport 100 : 99. L'expérience a donné 100 : 96,5. Cette différence s'explique par les pertes inévitables dans ce genre d'opérations, mais surtout par le départ du soufre et des phosphates alcalino-terreux, dont on n'a pas tenu compte. Au lieu de 100 de matière on n'employait en réalité que 97,5 à 98.

La formule du résidu fixe à laquelle on arrive ainsi exige :

Carbone.	48,7	On a trouvé	Carbone.	48,4
Hydrogène.	8,1		Hydrogène.	8,1
Azote.	12,4		Azote.	12,4

L'eau fixée dans la réaction est égale à la somme des poids des acides carbonique, oxalique, acétique et de l'ammoniaque diminuée de 1364 — 1350 = 14, soit à 248. Ce nombre correspond à peu près exactement à 14 molécules d'eau. Or, d'après la formule et le mode de décomposition adopté, en tenant compte de ce fait que l'urée n'exige qu'une molécule d'eau, on arrive à cette même valeur de 14 molécules d'eau s'il reste dans le résidu fixe un groupe d'acide hydroprotéique. Remarquons de plus que les deux soudures de droite [lignes (2) et (4)] de la forme $\text{R}.\text{Az}.\text{C}^d\text{H}^{2d}.\text{CO}$ doivent pouvoir se résoudre facilement par hydratation en groupes $\text{R}.\text{AzH}.\text{C}^d\text{H}^{2d}.\text{CO}.\text{OH}$; qu'il doit pou-

voir s'en former davantage (en tout 6) sans que pour cela la molécule soit brisée et décomposée en termes plus simples. On trouve là une explication très rationnelle des transformations variées que peut subir un corps tel que l'albumine, sous des influences peu énergiques, telles que ferments solubles et digestifs, eau avec le concours de la chaleur, des acides et des alcalis étendus. Cette explication rencontre un appui sérieux dans les travaux de M. Henninger sur les peptones.

On voit aussi combien il est facile de rendre compte de la formation des bases hydropyrroliques aux dépens des oxyacides $C^nH^{2n+1}AzO^5$:

$$\begin{aligned} &\theta H.C^bH^{2b}.AzH.C^dH^{2d}.C\theta.\theta H \\ &= H^2\theta + C\theta^2 + \underbrace{C^bH^{2b}.AzH.C^dH^{2d}}. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\theta H.C^bH^{2b}.AzH.C^dH^{2d}.C\theta.\theta H \\ &= H^2\theta + C\theta^2 + H^2 + \underbrace{C^bH^{2b-1}.AzH.C^dH^{2d-1}}. \end{aligned}$$

Quant au soufre de l'albumine (1,5 pour 100), il se sépare pendant le dédoublement opéré par la baryte à 200°, sous forme de sulfure, d'hyposulfite et même de sulfate. On peut admettre qu'il remplace dans la molécule une quantité proportionnelle d'oxygène et que pendant la décomposition il y a substitution de l'oxygène au soufre. Il suffit de substituer S à θ dans l'un des groupes $C\theta.\theta H$ qui figurent dans la formule pour y introduire une dose de soufre égale à celle que donne l'analyse. Après hydratation, le groupe $R.C\theta.SH$ se changerait en $R.C\theta.\theta H$ avec séparation de SH^2. Cette modification ne change rien d'essentiel aux considérations numériques établies plus haut et au besoin on rétablirait aisément l'équilibre rompu en portant à 3 au lieu de 2 le nombre des liens d'amide de la forme

$$\underbrace{C^bH^{2b}.Az.C^dH^{2d}.C\theta}.$$

Les développements que nous avons donnés sur la détermination de la structure probable de l'albumine nous permettent d'être beaucoup plus brefs en ce qui touche les autres matières protéiques. Les phénomènes généraux sont du même ordre. Partout on constate l'élimination d'ammoniaque formée aux dépens d'une fraction de l'azote total, fraction qui varie avec l'espèce, mais reste constante pour un même corps.

L'ammoniaque est toujours accompagnée d'acides carbonique et oxa-

lique. Le rapport entre ces trois termes est tel, qu'on peut les envisager comme liés par la même loi que dans l'albumine.

Le résidu fixe est constitué uniquement par des corps amidés ou imidés appartenant aux mêmes séries que pour l'albumine : homologues du glycocolle, acides hydroprotéiques, leucéines.

Les différences de constitution entre les matières protéiques les plus variées tiennent surtout à l'homologie, aux valeurs des exposants et à l'absence de certains groupements trouvés dans l'albumine (dileucéine, glucoprotéine β, acide protéique).

Comme second exemple, prenons l'ichthyocolle, composé appartenant à la classe des matières collagènes et très voisin de la gélatine.

100 parties de colle de poisson chauffées à 200° avec 300 parties d'hydrate de baryte ont donné :

Azote ammoniacal	3,48 (1/5 du poids total de l'azote)
Acide oxalique	3,60
Acide carbonique	2,90
Acide acétique	1,05
Poids du résidu fixe	103,0

Composition élémentaire de l'ichthyocolle :

Carbone	50,1
Hydrogène	6,6
Azote	18,3

Composition élémentaire du résidu fixe :

Carbone	45,6
Hydrogène	7,4
Azote	14,2

L'analyse immédiate du résidu fixe obtenu à 200° a permis d'isoler

1° Des leucines de la forme $C^nH^{2n+1}AzO^2$, qui, rangées par ordre d'importance comme masse, sont :

Le glycocolle	$C^2H^5AzO^2$,
L'alanine	$C^3H^7AzO^2$,
L'acide amidobutyrique	$C^4H^9AzO^2$,
La leucine caproïque	$C^6H^{13}AzO^2$,
et probablement la leucine valérique	$C^5H^{11}AzO^2$,

La valeur moyenne de l'exposant n se rapproche de 3.

2° Des acides hydroprotéiques $C^nH^{2n}Az^2O^5$, avec une valeur de n comprise entre 8 et 10, ainsi que les anhydrides de ces acides ou leucéines $C^nH^{2n-2}Az^2O^4$.

Les glucoprotéines β non dédoublables et les acides protéiques font défaut.

L'ichthyocolle peut donc être envisagée comme essentiellement formée de groupements glucoprotéiques associés à l'urée et à l'oxamide.

La formule

$$C^2O^2 \begin{cases} Az \begin{cases} CO.CH^2.AzH + C^2H^4.Az \\ CO.C^2H^4.AzH + C^2H^4.AzH \end{cases} \\ Az \begin{cases} CO.C^2H^4.AzH + C^2H^4.AzH \\ CO.CH^2.AzH + C^2H^4.Az \end{cases} \end{cases} \begin{matrix} .C^2H^4.CO. \\ .C^2H^4.CO.OH \\ .C^2H^4.CO.OH \\ .C^2H^4.CO. \end{matrix}$$

$$= C^{32}H^{52}Az^{10}O^{12}\ ^{1} \text{ (poids moléculaire} = 768).$$

rend compte de tous les faits observés

La décomposition s'effectue d'après l'équation

$$C^{32}H^{52}Az^{10}O^{12} + 8(H^2O)$$
$$= C^2H^2O^4 + 2AzH^3 + 2(C^7H^{14}Az^2O^4) + 2(C^8H^{16}Az^2O^4).$$

Glucoprotéines α.

Les glucoprotéines se scindent, comme il a été dit plus haut, en homologues du sucre de gélatine et leucéines ou anhydrides des acides hydroprotéiques.

Le résidu fixe aurait d'après cela pour formule brute

$$C^{50}H^{80}Az^8O^{16} \text{ (poids moléculaire} = 788).$$

qui exige

Carbone	45,6
Hydrogène	7,4
Azote	14,2

Il est facile de voir que cette formule satisfait aux données de l'expérience.

L'azote ammoniacal est égal au cinquième de l'azote total et égal à 3,6 pour 100.

La seule différence réside dans l'absence de groupe carbamide. Si l'on supposait un mélange de deux corps, l'un contenant le groupement oxamide $C^2O^2 \begin{matrix} Az \\ Az \end{matrix}$, et l'autre le groupement carbamide $CO \begin{matrix} Az \\ Az \end{matrix}$, on ne modifierait pas sensiblement l'accord numérique et l'on rendrait compte de l'apparition simultanée des deux acides.

1.

	Théorie.	Expérience.
Carbone	50,00	50,1
Hydrogène	6,77	6,6
Azote	18,2	18,3

L'osséine fournit des résultats analogues, comme on peut en juger | le tableau suivant :

Pour 100 d'osséine :

Azote ammoniacal	3,55
Acide oxalique	3,62
Acide carbonique	3,01
Acide acétique	1,04

Analyse élémentaire de l'osséine :

Carbone	40,9
Hydrogène	7,5
Azote	17,2

Analyse élémentaire du résidu fixe :

Carbone	46,4
Hydrogène	7,4
Azote	14,1

Pour la gélatine, que l'on envisage généralement comme une modifi cation isomérique de l'osséine, les doses d'azote ammoniacal et d'acid oxalique et carbonique sont un peu plus faibles.

Pour 100 de gélatine on a trouvé :

Azote ammoniacal	2,08
Acide oxalique	3,30
Acide carbonique	2,72
Acide acétique	1,05

Analyse élémentaire de la gélatine :

Carbone	50,00
Hydrogène	6,50
Azote	17,05

Analyse élémentaire du résidu fixe :

Carbone	45,16
Hydrogène	7,36
Azote	14,30

nombres qui conduisent à une formule brute très rapprochée $C^{30}H^{40}Az^{8}O^{16}$.

La composition immédiate de ce résidu fixe est du reste très voisi de celle des résidus fournis par l'ichthyocolle et l'osséine.

Avec la chondrine des cartilages costaux on a trouvé pour 100 :

Azote ammoniacal	2,88
Acide oxalique	4,20
Acide carbonique	4,45
Acide acétique	4,69

Analyse élémentaire de la chondrine :

Carbone	50,5
Hydrogène	7,0
Azote	14,9

Analyse élémentaire du résidu fixe :

Carbone	46,9 — 46,4
Hydrogène	7,0 — 7,1
Azote	11,7 — 11,6

On voit immédiatement à l'inspection de ces nombres que la chondrine, ainsi que le résidu fixe formé par les produits de son dédoublement, renferme notablement moins d'azote et plus d'oxygène que la gélatine, l'osséine et l'ichthyocolle.

La formule du résidu fixe, au lieu de se rapprocher de $C^{50}H^{60}Az^{8}O^{16}$, est plutôt $C^{57}H^{68}Az^{8}O^{20}$.

La chondrine en s'hydratant fournirait d'après cela des groupements plus oxygénés que l'osséine.

L'analyse immédiate des produits de son dédoublement offre donc un intérêt particulier. Nos premiers essais permettent d'affirmer dans ce résidu la présence de termes répondant à la formule générale $C^{n}H^{2n}Az^{2}O^{5}(n=7)$ et qui ne se laissent pas déshydrater et transformer en leucéines par l'action de la chaleur (110°).

Si des matières albuminoïdes proprement dites, albumine, fibrine, caséine, etc., et des substances collagènes, osséine, ichthyocolle, gélatine, chondrine, nous passons aux productions épidermiques, nous constaterons des résultats analogues.

La laine désuintée, dégraissée et blanchie contient pour 100 :

Carbone	50,0
Hydrogène	7,0
Azote	17,7
Oxygène	22,0
Soufre	3,3

Chauffée avec de l'hydrate de baryte à 200°, elle donne pour 100 :

Azote ammoniacal	5,3
Acide carbonique	4,3
Acide oxalique	7,6
Acide acétique	3,2
Poids du résidu fixe	93,0

Le résidu fixe a donné à l'analyse élémentaire pour 100 de matière :

Carbone	48,3
Hydrogène	8,02
Azote	13,00

Tous ces résultats peuvent se traduire par l'équation

$$\underset{\text{Laine.}}{C^{177}H^{298}Az^{51}O^{51}S^{6}} + 50H^{2}O = 16AzH^{3} + 4CO^{2} + \underset{\text{Acide oxalique}}{4C^{2}H^{2}O^{4}}$$
$$+ \underset{\text{Acide acétique.}}{2C^{2}H^{4}O^{2}} + C^{161}H^{252}Az^{36}O^{76} + 6SH^{2},$$

ou plus simplement par l'équation

$$C^{86}H^{149}Az^{27}O^{27}S^{3} + 25H^{2}O = 8AzH^{3} + 2CO^{2} + 2C^{2}H^{2}O^{4}$$
$$+ C^{2}H^{4}O^{2} + C^{80}H^{160}Az^{19}O^{38} + 3SH^{2}.$$

La composition élémentaire du résidu fixe est très voisine de celle du résidu fixe de l'albumine ; il en est de même de la composition immédiate. On y a trouvé :

2,5 à 3 pour 100 de tyrosine ;

12 à 15 pour 100 de leucine ;

Une quantité notable d'acide amidobutyrique ; de l'alanine ;

Des glucoprotéines de formule $C^{8}H^{16}Az^{2}O^{4}$; des leucéines $C^{8}H^{14}Az^{2}O^{4}$ et $C^{10}H^{18}Az^{2}O^{4}$; de petites quantités d'un acide sirupeux dont le sel d'argent répond à la formule $2(C^{5}H^{7}AgAzO^{5})$ ou $C^{10}H^{14}Ag^{2}Az^{2}O^{6}$, acide que l'on rencontre aussi parmi les produits du dédoublement de l'albumine.

En résumé, la laine et l'albumine fournissent des résultats très voisins. Les différences les plus marquées sont : la présence d'une plus forte proportion de soufre et l'élimination d'une plus forte proportion d'azote ammoniacal et d'acide carbonique.

La fibroïne de la soie débarrassée de son enveloppe de grès par des traitements au savon bouillant et à l'acide acétique a donné les résultats suivants :

1° Composition élémentaire de la fibroïne pour 100 :

Carbone	48,64
Hydrogène	6,18
Azote	19,30
Oxygène	25,88

2°

Azote ammoniacal	2,07
Acide oxalique	3,06
Acide carbonique	1,02
Acide acétique	1,09

3° Analyse élémentaire du résidu fixe :

Carbone	42,03
Hydrogène	7,02
Azote	14,08
Oxygène	35,07

Ces résultats se laissent traduire par l'équation

$$C^{144}H^{222}Az^{48}O^{56} + 38H^2O = 2(C^2H^2O^4) + 2CO^2 + C^2H^4O^2 + 8AzH^3 + C^{133}H^{266}Az^{40}O^{82}.$$

Le résidu fixe contient 9 à 10 pour 100 de tyrosine; 60 à 65 pour 100 d'un mélange à équivalents égaux de glycocolle $C^2H^4Az^2O^4$ et d'alanine $C^6H^7AzO^2$; un peu de leucine et d'acide amidobutyrique, ainsi que de la leucéine.

On voit d'après ces divers exemples que, comme nous l'avons dit plus haut, la constitution des matières protéiques est semblable depuis le bas jusqu'au sommet de l'échelle.

La seule classification rationnelle et vraiment scientifique de ces composés doit être fondée sur la nature des produits de leur dédoublement.

Matières albuminoïdes.

Les composés voisins de l'albumine, désignés sous le nom d'*albuminoïdes*, sont cornés, demi-transparents, incolores ou de couleur jaunâtre. Sous l'influence de l'eau, les uns, tels que l'albumine, se dissolvent; les autres se gonflent et s'imbibent, mais sans se dissoudre.

Leurs solutions aqueuses, alcalines ou acides dévient généralement le plan de la lumière polarisée.

Les albuminoïdes appartiennent à la classe des matières colloïdes non ou très peu diffusibles. Leur saveur est nulle ou faible.

Elles sont fixes et décomposables par la chaleur et éprouvent en se détruisant une fusion plus ou moins marquée.

On peut diviser les matières albuminoïdes en plusieurs groupes :

1° Albuminoïdes solubles dans l'eau pure sans le concours d'aucun agent chimique, tels que alcalis, acides, sels; ces produits sont généralement coagulables par la chaleur et se convertissent ainsi en composés insolubles. Les principaux sont :

L'albumine proprement dite du blanc d'œuf;

L'albumine du sérum ou sérine;

L'albumine végétale;

La paralbumine;

La métalbumine;

2° Albuminoïdes insolubles dans l'eau, mais susceptibles de se dissoudre dans certaines solutions de sels neutres, d'alcalis ou d'acides et pouvant être reprécipitées de ces solutions.

Dans cette classe rentrent :

Les diverses espèces de globulines : vitelline, myosine, substances fibrinogène et fibrinoplastique, globuline du sérum ;

Les caséines animales : caséine du lait, du sérum ;

Les caséines végétales : légumine, conglutine, gluten-caséine ;

Les premiers termes de l'altération par hydratation des albuminoïdes : peptones, hémiprotéine, syntonine, acialbumine, protéines ou albuminats ;

Les diverses espèces de fibrines : fibrine du sang, gluten-fibrine, mucédine, gléadine ;

Les matières albuminoïdes coagulées par la chaleur.

Propriétés chimiques des matières albuminoïdes. — Soumises à l'action de la chaleur, les matières albuminoïdes fondent, se boursouflent, en dégageant une odeur caractéristique de corne brûlée. Par distillation sèche on obtient de l'eau, de l'acide carbonique, de l'hydrogène sulfuré, de l'ammoniaque et diverses ammoniaques composées appartenant à la série pyridique et à la série quinoléique, du pyrrol, des amines de la série grasse (méthyl, propyl, butylamines), divers carbures d'hydrogène et des produits oxygénés. Il reste comme résidu un charbon volumineux, riche en azote.

Les alcalis caustiques dissolvent plus ou moins facilement les matières albuminoïdes en éliminant une partie du soufre qu'elles renferment.

La solution alcaline neutralisée par l'acide acétique fournit un précipité de protéine ou albuminat.

Sous l'influence de la chaleur (100 à 200°), l'action des alcalis provoque un dédoublement par hydratation plus ou moins complet, qui a été étudié en détail plus haut.

L'acide sulfurique concentré les gonfle et les convertit en produits ulmiques bruns. Par ébullition avec l'acide sulfurique étendu on hydrate les albuminoïdes et on les dédouble en produits plus simples, parmi lesquels figurent la leucine et la tyrosine.

L'acide chlorhydrique concentré les dissout et les dédouble également ; en même temps le liquide se colore en bleu-violacé intense.

Avec l'acide azotique concentré on développe une coloration jaune, due à la formation de composés nitrés (acides xanthoprotéiques).

Les oxydants énergiques, mélange chromique, acide sulfurique étendu et bioxyde de manganèse, ont fourni des produits variés :

Acides gras volatils, depuis l'acide formique jusqu'aux acides caproïque et caprylique[1] ;

1. L'origine de ces acides est due aux acides amidés $C^n H^{2n+1} Az O^2$, qui se scindent par oxydation en ammoniaque et acides gras ; la leucine donne de l'acide valérique, de l'acide carbonique et de l'ammoniaque.

Acide benzoïque dérivé du groupe tyrosique ;

Les aldéhydes correspondant aux acides gras et à l'acide benzoïque ;

Les nitriles ou cyanures correspondants.

L'action du chlore et du brome sur les matières albuminoïdes donne naissance à une série de corps que l'on peut envisager comme dérivant par oxydation et par substitution des termes qui résultent du dédoublement par hydratation.

En chauffant les matières albuminoïdes avec de l'eau et du brome en excès, Hlasiwetz a obtenu du bromoforme, de l'acide bromacétique, de l'acide aspartique, de la leucine et du bromanile.

L'ozone et le permanganate oxydent facilement les albuminoïdes, à la température ordinaire ou à une température peu élevée. Les produits formés n'ont pas été suffisamment étudiés. D'après Béchamp et Ritter, il se formerait de l'urée dans cette dernière circonstance ; d'après d'autres recherches, le fait de la production de l'urée par oxydation des albuminoïdes au moyen du permanganate de potasse ne serait pas encore suffisamment établi.

Les matières albuminoïdes peuvent se reconnaître aux caractères suivants :

Chauffées dans un tube avec de l'hydrate de potasse, elles dégagent de l'ammoniaque.

L'acide nitrique fumant les colore en jaune, qui passe à l'orangé sous l'influence de l'ammoniaque.

Avec l'acide sulfurique moyennement étendu et une trace de sucre, elles développent à chaud une coloration rouge, passant au pourpre.

Traitées à froid par une petite quantité de sulfate de cuivre, puis par un excès de potasse, elles donnent une liqueur bleu-violacé. Les albuminoïdes insolubles touchées avec une goutte d'une solution de sulfate de cuivre, puis avec une goutte de potasse, présentent après lavage une tache bleu-violacé.

Les matières albuminoïdes dissoutes dans l'acide acétique cristallisable employé en excès donnent, après addition d'acide sulfurique concentré, une liqueur violette douée d'une légère fluorescence. Observée au spectroscope dans un état convenable de dilution, la liqueur violette montre une bande d'absorption entre les lignes *b* et F du spectre.

Le réactif de Millon est très sensible et permet de reconnaître de très petites quantités de matières albuminoïdes. On le prépare en dissolvant à froid, puis à l'aide d'une douce chaleur, 1 partie de mercure dans 1 partie d'acide nitrique concentré. La solution nitrique, étendue de deux fois son volume d'eau, est abandonnée au repos et séparée, par décantation, des cristaux déposés. Les solutions, même très étendues,

les matières albuminoïdes se colorent en rouge lorsqu'on les chauffe après addition de quelques gouttes de ce réactif.

Les solutions acétiques des matières albuminoïdes, étendues d'eau, précipitent par le cyanure jaune.

Les ferments solubles que l'on rencontre dans le tube digestif, et particulièrement la pepsine du suc gastrique et la trypsine du suc pancréatique, exercent sur les matières albuminoïdes une action dissolvante très remarquable. Elle est surtout due, d'après les recherches d'Henninger, à un commencement d'hydratation. Les produits de cette digestion sont connus sous le nom de *peptones* et seront étudiés plus loin.

L'altération connue sous le nom de *putréfaction*, et que l'on croyait autrefois spontanée et due à l'instabilité des albuminoïdes, est attribuée avec raison, depuis les belles recherches de Pasteur, à l'intervention des ferments figurés : vibrions, diverses espèces de bactéries.

Ces organismes élémentaires sont susceptibles de vivre et de se développer à l'abri de l'oxygène; ils sont anaérobies. Cohn les divise en coccobactéries, microbactéries et dermobactéries. Leurs germes sont répandus dans l'air, l'eau, les poussières atmosphériques et paraissent même exister dans certains produits de l'organisme, tels que le suc pancréatique.

Les produits de la putréfaction des albuminoïdes sont très complexes; ils changent de nature avec les progrès de cette altération. Au début on voit se former surtout les termes résultant de l'hydratation de ces corps sous l'influence des acides ou des alcalis : peptones, leucine, tyrosine, glycocolle; puis apparaissent les acides gras volatils, acides acétique, butyrique, valérique, caproïque, etc.; l'ammoniaque et les ammoniaques composées: les acides carbonique, sulfhydrique; le méthane. La liqueur prend une odeur fétide particulière, due à l'apparition de l'indol, du scatol.

Après ces généralités, nous étudierons chaque matière albuminoïde en particulier.

Albumines.

I. *Albumine du blanc d'œuf.* — Lorsque, après avoir séparé le blanc d'œuf du jaune, on bat le blanc additionné d'eau pour déchirer le tissu cellulaire à larges mailles qui emprisonne la solution d'albumine et si ensuite on filtre, on obtient une solution limpide, légèrement colorée en jaune et qui contient un ou plusieurs produits coagulables par la chaleur (albumine de l'œuf), des matières salines et des matières extractives, parmi lesquelles figure le sucre en petites quantités.

On a indiqué plusieurs procédés pour purifier l'albumine et la sépa-

rer des sels et des matières extractives qui l'accompagnent. D'après Graham, on arrive à un résultat assez satisfaisant en accidulant la solution de blanc d'œuf, qui contient un peu de soude, avec de l'acide acétique et en la soumettant à la dialyse, dans une cellule fermée par le bas avec du papier parcheminé. Quelques millièmes d'acide phénique empêchent la putréfaction. L'eau du vase inférieur est renouvelée fréquemment. Les sels et les matières cristalloïdes passent à travers le septum, tandis que l'albumine colloïde reste dans la cellule. Le liquide est ensuite évaporé à une douce chaleur; l'albumine reste sous la forme d'une masse transparente, jaune, cassante, entièrement soluble dans l'eau. Malgré tout, elle retient quelques traces de matières minérales et un peu d'acide acétique.

Wurtz précipite le blanc d'œuf étendu d'eau et filtré par le sous-acétate de plomb. Le précipité est lavé à grande eau, mis en suspension dans l'eau et décomposé par un courant d'acide carbonique.

Après filtration, on élimine la petite quantité de plomb restée en solution au moyen de quelques bulles d'hydrogène sulfuré. Comme il serait difficile d'écarter par filtration la petite quantité de sulfure de plomb qui reste en suspension, on provoque un commencement de coagulation en chauffant le liquide avec précaution au bain-marie.

D'après M. A. Gautier, l'albumine purifiée par dialyse n'est pas un principe unique et défini. Elle doit être envisagée comme un mélange d'au moins deux matières albuminoïdes, se distinguant par leur pouvoir rotatoire et par la température à laquelle elles se coagulent. L'une d'elles se coagulerait à 63° et aurait un pouvoir rotatoire $(\alpha)_j = -43°$; une autre se coagulerait à 74° et aurait un pouvoir rotatoire $(\alpha)_j = -26°$. M. Béchamp a fait des observations analogues.

Jusqu'à présent la séparation des diverses albumines contenues dans le blanc d'œuf n'a pas pu être effectuée complètement; mais les faits précédents établissent leur existence.

Une des propriétés les plus intéressantes de l'albumine des œufs est la coagulabilité de ses solutions aqueuses sous l'influence de la chaleur. Tout le monde connaît la transformation du blanc d'œuf frais en blanc d'œuf cuit par suite d'une élévation de température d'environ 75 à 80°.

Certains savants ont cru pouvoir attribuer la transformation de l'albumine soluble en albumine insoluble à l'intervention des sels ou de l'acide carbonique contenus dans le blanc d'œuf. Mais les solutions aqueuses d'albumine purifiée par le procédé Graham (dialyse) ou par le procédé Wurtz (précipitation par le sous-acétate de plomb) se coagulent également par la chaleur.

Il est vrai que l'albumine dialysée retient encore environ 1 pour 100 de matières minérales. Le produit de M. Wurtz, surtout si l'on fra-

tionne la précipitation, est plus pur et ne laisse que des traces de cendres, et néanmoins ses solutions se coagulent. Le phénomène est donc bien dû à une modification provoquée par la chaleur.

Suivant Michaïlow, on obtient une albumine *pure*, non coagulable par la chaleur, en filtrant le blanc d'œuf battu à travers un linge de mousseline ; on ajoute à la liqueur trois fois son volume d'une solution saturée de sulfate d'ammoniaque et dans le mélange on introduit du sulfate d'ammoniaque en excès, jusqu'à saturation. La globuline, les globulinates et l'albumine sont précipités ; on lave avec une solution saturée de sulfate d'ammoniaque, puis on dissout dans l'eau et on soumet à la dialyse. Lorsque le sulfate ammonique a passé à travers le septum, la globuline et les globulinates se précipitent. Le liquide filtré, légèrement acide, est neutralisé par l'ammoniaque et de nouveau dialysé. On obtiendrait ainsi une solution d'albumine pure, ne se coagulant plus par la chaleur.

Lorsque l'albumine passe de l'état soluble à l'état insoluble, elle ne subit pas de changement bien marqué dans sa composition. Le liquide aqueux séparé par filtration laisse tout au plus, après évaporation, un résidu riche en soufre, dont le poids représente 0,5 à 0,7 pour 100 d'albumine. M. Grimaux admet que le passage de l'état soluble à l'état insoluble est la conséquence d'une déshydratation intérieure partielle. Dans la constitution développée ou dans la formule de structure de l'albumine coagulée nous avons été amené à admettre l'existence de groupes d'anhydrides intérieurs de la forme $-Az.\underbrace{C^{d}H^{2d}.CO}$.

Il serait possible qu'avant la coagulation ces groupes soient hydratés et de la forme $-AzH.C^{d}H^{2d}.CO.OH$.

Le phénomène de la coagulation présente du reste des aspects différents, selon la concentration du liquide.

Avec une solution concentrée, on obtient une masse opaque continue ; avec une solution plus étendue, il se sépare des flocons plus ou moins volumineux ; enfin dans une solution très étendue, la coagulation n'est accusée que par un trouble opalescent, et ce n'est que par concentration que les flocons se séparent.

La présence des alcalis, que l'on rencontre toujours dans les solutions naturelles de blanc d'œuf, peut entraver en tout ou en partie la coagulation ; aussi est-il nécessaire de neutraliser les alcalis par une addition convenable d'acide acétique.

L'alcool et les sels alcalins hâtent d'autant plus la séparation de l'albumine insoluble que leur proportion est plus forte. La température de coagulation se trouve ainsi abaissée. Cette observation est en accord avec la théorie de M. Grimaux.

Certains acides, acide nitrique étendu, acide chlorhydrique, acide métaphosphorique précipitent l'albumine de ses solutions et la coagulent en flocons.

Le pouvoir rotatoire spécifique de l'albumine d'œuf est, d'après Haas, égal à $-38^{\circ},68$; selon Starke $(\alpha)_D = -37^{\circ},79$.

Les solutions d'albumine pure ont une réaction faiblement acide. Elle s'unit aux bases pour former des sels. Avec les alcalis on obtient des composés solubles.

Les bases alcalino-terreuses et métalliques forment au contraire des albuminates insolubles, que l'on peut produire directement ou par voie de double décomposition.

En précipitant par un sel de cuivre une solution de blanc d'œuf acidulée à l'acide acétique, filtrée, puis exactement neutralisée par le carbonate de soude, Harnack a obtenu deux combinaisons chimiques d'albumine, sous forme de dépôts volumineux, bleu-verdâtre, facilement solubles dans les acides et les alcalis. L'un d'eux renferme 1,35 et l'autre 2,64 de cuivre.

L'auteur représente les résultats de l'analyse par les formules

$$C^{204}H^{320}Az^{53}O^{66}S^{2}Cu \qquad \text{et} \qquad C^{204}H^{318}Az^{52}O^{66}S^{2}Cu^{2}$$

et l'albumine par

$$C^{204}H^{322}Az^{53}O^{66}S^{2}.$$

Lorsqu'on traite une solution concentrée d'albumine par un excès de lessive concentrée de potasse caustique, il se sépare un précipité épais, gélatineux, insoluble dans l'eau froide. Mais si on enlève par lavage l'excès de potasse, le produit peut être dissous dans l'eau chaude. Les acides séparent de cette solution de la protéine insoluble ou *albuminat*. L'albumine a subi dans ces conditions une modification sur laquelle nous reviendrons plus loin.

La plupart des acides minéraux coagulent l'albumine.

L'acide chlorhydrique ne donne de coagulum que s'il est concentré et en excès. Cependant avec l'acide chlorhydrique étendu l'albumine est également modifiée, mais il se forme un chlorhydrate soluble dans le liquide chlorhydrique dilué. Il suffit de neutraliser la solution pour amener la précipitation de flocons.

D'après Johnson Stillingfloot, on obtient des combinaisons d'albumine avec les acides minéraux ou organiques : acides acétique, oxalique, tartrique, citrique, sulfurique, phosphorique, métaphosphorique, azotique, chlorhydrique, en plaçant l'albumine dans une cellule à dialyse avec papier parchemin et la solution acide dans le vase extérieur. Ces

composés sont gélatineux et renferment 2 équivalents d'acide pour u molécule d'albumine représentée par la formule de Lieberkühn $C^{72}H^{112}Az^{18}SO^{22}$.

Une solution d'albumine aiguisée avec quelques gouttes d'acide ac tique est entièrement précipitée par le cyanure jaune. Le sulfate c cuivre, le bichlorure de mercure, le nitrate d'argent, le sous-acétate d plomb précipitent les solutions d'albumine pure ou combinée au alcalis. Avec le bichlorure de mercure il y a coagulation : le dépôt es un mélange d'une combinaison chlorhydrique et d'une combinaiso mercurique d'albumine coagulée ; avec le sous-acétate de plomb l'albu mine combinée à l'oxyde de plomb garde sa solubilité dans l'eau.

D'après les expériences de Brücke et de R. Maly, l'oxydation à froid d l'albumine soluble ou insoluble, par environ son poids de permanganat de potasse, fournit une liqueur claire surnageant le dépôt de bioxyde d manganèse. Cette liqueur filtrée donne, après addition d'acide chlorhy drique, un abondant précipité gélatineux assez semblable à l'hydrat d'alumine, qui, après lavage, se dessèche sous la forme d'une masse jau nâtre facile à broyer. Le précipité constitue un acide assez énergique insoluble dans l'eau, assez soluble dans les acides minéraux concentré et précipitable de ces solutions par addition d'eau. Il forme avec le alcalis des sels neutres et des sels acides solubles.

La composition de cet acide est assez rapprochée de celle de l'albu mine :

Carbone	51,21
Hydrogène	6,89
Azote	14,59
Oxygène	25,54
Soufre	1,77

Le soufre n'est plus engagé dans la molécule sous forme de grou sulfhydryle SH, comme dans l'albumine ; la potasse n'élimine pas soufre à l'état de sulfure noircissant une solution alcaline d'oxyde plomb. L'oxydation a converti le groupe SH en groupe SO^3H. M admet qu'il s'est formé en outre un groupe OH. Il donne à cet acide pas nom d'acide *oxypeptonsulfonique*.

L'acide oxypeptonsulfonique chauffé à 160° avec de l'hydrate de ryte fournit de l'ammoniaque, de l'acide carbonique, de l'acide o lique, de l'acide acétique et de l'*acide sulfureux*, de la leucine, m pas de tyrosine.

Tandis que l'albumine fondue avec de la potasse fournit de l'indol, scatol, du phénol et de l'acide paroxybenzoïque, l'acide oxypeptons fonique ne donne dans les mêmes circonstances, en fait de composés a matiques, que de la benzine. Maly cherche à rendre compte de ce

différence d'action de l'alcali en supposant que dans l'albumine le groupe tyrosique est lié au reste de la molécule comme le montre la formule

$$\ldots \text{CH}^2.\text{CH}^2.\text{CH}^2 + \underbrace{\text{C}^6\text{H}^4.\text{C}^2\text{H}^5 \begin{cases} \text{AzH}^2 \\ \text{CO}^2\text{H} \end{cases}}_{\text{Groupe tyrosique.}}$$

Ce groupe se détachant par hydratation au point marqué par une croix en emportant l'hydroxyle de l'eau, on aurait

$$\ldots \text{CH}^2.\text{CH}^2.\text{CH}^5 + \text{OH}.\text{C}^6\text{H}^4.\text{C}^2\text{H}^5 \begin{cases} \text{AzH}^2 \\ \text{CO}^2\text{H} \end{cases}$$

tandis que dans l'acide oxypeptonsulfonique on aurait

$$\ldots \text{CH}^2.\text{CH}^2.\text{CO} + \text{C}^6\text{H}^4.\text{C}^2\text{H}^5 \begin{cases} \text{AzH}^2 \\ \text{CO}^2\text{H} \end{cases}$$

qui en s'hydratant donnerait

$$\ldots \text{CH}^2.\text{CH}^2.\text{CO}.\text{OH} + \text{C}^6\text{H}^5.\text{C}^2\text{H}^5 \begin{cases} \text{AzH} \\ \text{CO}^2\text{H} \end{cases}$$

En oxydant l'albumine dans des conditions convenables, en présence de l'hydrate de magnésie, par le permanganate, Lowen a obtenu de petites quantités de guanidine. Il explique par la ressemblance que présentent le nitrate et l'oxalate d'urée avec les sels correspondants de guanidine l'erreur commise par Béchamp, qui a été amené à admettre la présence de l'urée parmi les produits de l'oxydation de l'albumine au moyen du permanganate.

En traitant l'albumine par une solution chlorhydrique ou bromhydrique de brome (150 parties de brome pour 100 parties d'albumine), d'abord à froid, puis au bain-marie, et en soumettant la masse additionnée d'alcool à la distillation, ajoutant de l'eau au résidu et traitant le liquide par des lames de zinc platiné, Knop a isolé le sel de zinc d'un acide répondant à la formule $\text{C}^{15}\text{H}^{27}\text{Br}^2\text{Az}^3\text{O}^8$, acide qu'il considère comme formé de bromodioxyleucine et de bromotyrosine et auquel il donne le nom d'*acide bromodioxyleucinammonbromotyrosique*. Ces faits demandent une nouvelle étude.

D'après Loew, l'albumine traitée en poudre fine, à froid, par un mélange d'acide azotique fumant et d'acide sulfurique concentré se dissout. Le liquide, versé dans beaucoup d'eau, fournit un précipité floconneux, se desséchant après lavage en une poudre jaune, de saveur légèrement amère, insoluble dans l'eau, l'alcool et les acides étendus, soluble en rouge dans les alcalis. L'auteur envisage ce produit comme un dérivé

monosulfoné et hexanitré de l'albumine,

$$\text{C}^{72}\text{H}^{101}(\text{Az}\,\text{O}^2)^6.\text{S}\,\text{O}^3\text{H}.\text{Az}^{18}\text{S}\,\text{O}^{22}.$$

Le sulfhydrate d'ammoniaque le convertit en un dérivé sulfoné hexamidé,

$$\text{C}^{72}\text{H}^{101}(\text{Az}\,\text{H}^2)^6.\text{S}\,\text{O}^3\text{H}.\text{Az}^{18}\text{S}\,\text{O}^{22}.$$

Avec un grand excès d'acide sulfurique concentré on obtient un dérivé monosulfoné,

$$\text{C}^{72}\text{H}^{107}\text{S}\,\text{O}^3\text{H}.\text{Az}^{18}\text{S}\,\text{O}^{22}.$$

Un grand excès d'acide nitrique fumant, exempt de vapeurs nitreuses, convertit d'abord l'albumine en dérivé trinitré,

$$\text{C}^{72}\text{H}^{105}(\text{Az}\,\text{O}^2)^3\text{Az}^{18}\text{S}\,\text{O}^{22},$$

puis en oxytrinitroalbumine,

$$\text{C}^{72}\text{H}^{105}(\text{Az}\,\text{O}^2)^3\text{Az}^{18}\text{S}\,\text{O}^{27}.$$

On a signalé l'existence d'une combinaison d'albumine et de chloral hydraté.

Diverses réactions semblent indiquer nettement que l'albumine est formée de deux groupements distincts. Ces deux groupements résistent inégalement à l'action des ferments solubles du tube digestif.

Kühne donne le nom d'*antipeptone* ou de *tryptone* au produit hydraté qui n'est pas modifié ultérieurement par le ferment pancréatique (trypsine) et dédoublé par lui en acides amidés; il désigne sous le nom d'*hémipeptone* le groupement dédoublé par la trypsine en acides amidés.

J'ai reconnu, de mon côté, que l'albumine coagulée bouillie avec de l'acide sulfurique étendu fournit environ la moitié de son poids d'une substance insoluble dans l'eau acide et sur laquelle l'hydratation par l'acide sulfurique étendu et bouillant n'a plus de prise; j'ai donné à ce corps le nom d'*hémiprotéine*, en réservant celui d'*hémialbumine* au groupement transformable par hydratation ultérieure en composés plus simples.

Sérine ou albumine du sérum. — L'albumine du sérum du sang se rapproche beaucoup de l'albumine du blanc d'œuf et s'en éloigne par quelques caractères, notamment par le pouvoir rotatoire, qui d'après Hoppe Seyler est $(\alpha)_D = -56^\circ$.

Suivant Starke, ce pouvoir rotatoire est trop faible, à cause de la présence dans les produits examinés d'une certaine quantité de paraglobuline. En éliminant cette dernière, Starke a trouvé pour l'albumine retirée du corps humain, des liquides d'hydrocèles ou d'ascites $(\alpha)_D = -62^\circ,6$

— 64°,59, tandis que la sérine du sang de cheval donne $\alpha)_D = -60°,05$.

Cette différence, jointe à une moindre teneur en soufre trouvée dans la sérine du sang de cheval (1,77 à 1,82 au lieu de 2,27 à 2,37 que donne l'albumine des liquides hydrocéliques, ascitiques et pleurétiques), semble indiquer qu'il existe plusieurs variétés de sérines.

Pour préparer la sérine pure, Starke emploie le sérum du sang de cheval défibriné[1], ainsi que les liquides extraits par ponction de l'hydrocèle, de l'ascite ou des exsudations pleurétiques.

On précipite la paraglobuline en saturant le liquide avec du sulfate de magnésie à la température de + 30° et en filtrant à la même température. Le liquide filtré est saturé de sulfate de soude à + 40° et filtré à la même température. La sérine ainsi précipitée est purifiée par des dissolutions répétées dans l'eau et des précipitations par le sulfate de soude ; finalement on soumet la solution aqueuse à la dialyse jusqu'à élimination totale des sels. On précipite par un excès d'alcool fort et on élimine l'alcool par l'éther et l'éther par évaporation dans des capsules ouvertes. Le produit séché au-dessus de l'acide sulfurique se présente sous la forme d'une poudre fine, entièrement soluble dans l'eau et laissant de 0,57 à 1,84 de cendres, pour 100 parties de produit séché à 110°.

Une solution de sérine aussi exempte que possible de sels et contenant de 1 à 1,5 pour 100 de produit se coagule vers 50°. Il est remarquable que la présence du sel marin élève la température de coagulation du liquide. Avec 5 pour 100 de sel marin celle-ci n'a plus lieu qu'à 75-80°. En augmentant la proportion de sérine, on abaisse la température de coagulation.

Le sous-acétate de plomb précipite la sérine, mais le précipité n'est pas décomposable par l'acide carbonique ; aussi ne peut-on pas purifier ce corps par la méthode de Wurtz.

La sérine est plus facilement dialysable que l'albumine d'œufs.

Albumine coagulée. — L'albumine coagulée par la chaleur se présente, à l'état humide, sous la forme d'une masse blanche, opaque, rougissant le tournesol. Après dessiccation, elle est jaune, translucide, susceptible de se gonfler au contact de l'eau. Elle est insoluble dans l'eau et ne devient soluble, sous l'influence de certains réactifs alcalins ou acides, qu'en subissant des transformations à la suite desquelles on ne peut plus revenir au produit primitif.

Les alcalis caustiques la transforment à froid, et plus rapidement à chaud, en protéine (albuminat). Les acides minéraux la changent en

1. Ce sérum se sépare assez nettement des globules sanguins, qui se réunissent au fond du vase sous la forme d'une couche facile à isoler par décantation.

acialbumine et syntonine. Les ferments digestifs l'attaquent et la dissolvent au moins partiellement (voir *Peptones*).

L'albumine coagulée ne se dissout pas à la faveur des solutions plus ou moins étendues de sel marin ou d'azotate de potasse et au moyen de l'acide chlorhydrique très étendu (1/1000).

Chauffée avec l'hydrate de baryte, elle donne les mêmes produits de dédoublement que l'albumine.

Paralbumine et *métalbumine*. — Sous ces noms, Scherer avait désigné deux produits, isolés par lui des kystes de l'ovaire et des exsudations hydropiques, et que, en raison de certains caractères, on considérait comme très voisins de l'albumine.

La paralbumine se retire des liquides de certains kystes de l'ovaire, liquides épais et très mucilagineux. Elle ne précipite pas par le sulfate de magnésie, ce qui la différencie de la caséine. L'alcool la précipite sans lui faire perdre sa solubilité dans l'eau, même après un contact prolongé. L'acide acétique et l'acide carbonique la précipitent, surtout à chaud ; avec l'acide azotique, le cyanure jaune, l'acide chromique, le sublimé corrosif, le tannin et le sous-acétate de plomb, elle précipite abondamment.

La chaleur ne coagule que très incomplètement les solutions de paralbumine.

La métalbumine contenue dans certains kystes de l'ovaire et dans les exsudations hydropiques ressemble beaucoup à la paralbumine ; mais elle ne précipite pas par le cyanure jaune en présence de l'acide acétique et ne donne qu'un léger trouble à chaud par l'acide acétique.

D'après les recherches récentes de Hammarsten, la paralbumine ne serait qu'un mélange de métalbumine et d'albumine du sérum (sérine). La métalbumine elle-même, par l'ensemble de ses caractères et par sa composition élémentaire, n'appartiendrait pas à la classe des matières albuminoïdes, mais se rapprocherait de la mucine. Elle doit donc être reportée dans le groupe auquel appartient la mucine.

L'*albumine végétale*, à l'état soluble, ne se distingue guère de l'albumine d'origine animale.

Elle existe en petites quantités dans la plupart des sucs végétaux, d'où elle ne peut guère être isolée et séparée des principes immédiats variés qui l'accompagnent qu'en utilisant l'action de la chaleur, qui la coagule.

Généralement les solutions albumineuses d'origine végétale sont à réaction acide, et la séparation complète de l'albumine ne s'effectue que par évaporation du liquide.

Ses solutions offrent avec le tannin, le bichlorure de mercure, le sous-acétate de plomb les mêmes réactions que l'albumine du blanc d'œuf.

Fibrines.

Sous le nom de *fibrines* on désigne des principes albuminoïdes qui se séparent spontanément du sang par coagulation, lorsque celui-ci est abandonné à lui-même après sa sortie de l'organisme vivant.

Le sang frais abandonné au repos ne tarde pas à se prendre en une masse gélatineuse, qui se partage peu à peu en un caillot plus dense et en sérum. Le caillot est constitué par un réseau de filaments de fibrine, d'abord très mous et qui en se contractant deviennent plus denses et plus élastiques, expriment le sérum et retiennent dans leurs mailles les globules sanguins.

Vient-on au contraire à battre le sang frais avec un petit balai en osier, la fibrine se sépare sous forme de gros flocons allongés, adhérant aux fragments de balai et entraînant ou emprisonnant peu de globules. Un lavage prolongé à l'eau, dans un nouet de linge, permet de les blanchir. Ainsi isolée et dégraissée par l'éther, la fibrine peut subir une modification sous l'influence de la chaleur (110°), qui la convertit en fibrine coagulée. Nous étudierons d'abord les caractères de la fibrine fraîche, non coagulée.

Il est facile de démontrer que toutes les variétés de fibrine ne sont pas identiques. Il existe notamment entre la fibrine du sang de bœuf et celle du sang de cheval une différence très marquée. La dernière, délayée à l'état humide dans de l'eau contenant quelques centièmes d'acide cyanhydrique, ne tarde pas à se liquéfier et à se dissoudre entièrement. Le liquide ainsi obtenu offre les caractères d'une solution d'albumine. Il se coagule par la chaleur. La fibrine du sang de bœuf ne semble pas subir d'altération sous l'influence de l'acide prussique ; tout au moins elle ne se dissout pas.

On a beaucoup discuté sur l'état de la fibrine dans le sang vivant (circulant dans les vaisseaux) et sur la cause de la coagulation.

La fibrine est-elle dissoute dans le sang frais ou ne s'y trouve-t-elle que dans un état de pseudo-solution tel, que la moindre cause, le plus petit changement dans les conditions physiques ou chimiques de ce liquide, puisse en provoquer la séparation?

Si, comme l'a observé M. A. Gautier, on mélange le sang issu de l'artère d'un chien, sang qui se coagulerait en quelques minutes, à une solution à 20 pour 100 de sel marin, en proportions telles, que 100 grammes de sang reçoivent 5 à 6 grammes de sel, la coagulation spontanée est assez retardée pour que l'on puisse filtrer le sang et isoler les globules au moyen d'un filtre en papier mouillé avec de l'eau salée. On obtient ainsi un plasma à peine coloré, qui se conserve pendant plusieurs

semaines à une température de 6 à 8°, que l'on peut dessécher, puis chauffer à 110° sans faire perdre au résidu la propriété de se dissoudre entièrement dans une quantité limitée d'eau. Si l'on vient à ajouter à ce plasma salé une à deux fois son volume d'eau, la fibrine se sépare en se coagulant spontanément. L'expérience de M. Gautier démontre que la fibrine existe réellement en solution dans le sang avant la coagulation.

Jean Müller avait du reste observé, il y a longtemps, que le sang de grenouille, recueilli dans de l'eau sucrée aussitôt après sa sortie des vaisseaux, se laissait filtrer et séparer des globules rouges. On obtient ainsi un plasma incolore, qui se coagule spontanément au bout d'un certain temps.

Une expérience analogue réussit avec le sang de cheval, qui est remarquable par la rapidité avec laquelle il laisse déposer ses globules. Au sortir des vaisseaux, le sang est reçu dans des vases cylindriques étroits et profonds. On abaisse rapidement la température vers zéro. La coagulation est ainsi entravée et retardée ; les globules rouges ont le temps de se précipiter. Le liquide clair et jaunâtre qui surmonte la couche rouge peut être décanté et ne tarde pas à se coaguler dès que la température s'élève.

Rappelons encore la célèbre expérience de Denis. On reçoit du sang humain, au sortir de la veine, dans une solution saturée de sulfate de soude. Le mélange se conserve sans coagulation. Les globules sanguins peuvent être séparés par filtration ou par dépôt. En ajoutant au liquide filtré du sel marin en poudre, il se sépare un précipité floconneux, blanc, qu'on lave avec une solution saturée de sel marin et qu'on redissout dans une solution de sel marin au dixième. La liqueur ainsi obtenue est spontanément coagulable, comme le plasma.

La méthode de Denis, grâce à laquelle on peut isoler le principe soluble et transformable en fibrine insoluble, se rapproche beaucoup de celle qu'ont suivie plus tard les savants allemands pour préparer ce qu'ils ont appelé la matière *fibrinogène*.

La coagulation du sang, qui est uniquement due à la séparation de la fibrine concrète, est retardée par le séjour de ce liquide dans les vaisseaux sanguins. En isolant sur la veine jugulaire d'un cheval un segment, au moyen de deux ligatures séparées par un intervalle de quelques centimètres, M. Glénard a vu le sang garder sa fluidité pendant plus de douze heures. Au contraire, la présence de tout corps étranger dont la structure s'éloigne de celle de la membrane vasculaire détermine une prompte coagulation.

L'agitation du liquide avec un corps étranger, balai formé de fragments de bois par exemple, est une cause de prompte séparation de la fibrine. Ici cependant on doit admettre que le travail de coagulation est

commencé sous l'influence d'une autre cause et que les fragments du balai ou de toute autre surface rugueuse, en servant de point d'appui, permettent à la fibrine déjà coagulée, mais restée dans le liquide en un état de pseudo-solution, de se séparer nettement de la partie liquide.

Alex. Schmidt a publié à diverses reprises des vues sur les causes de la coagulation du sang et des liquides de l'organisme, vues qui ont eu un certain crédit.

D'après ce savant, la séparation de la fibrine concrète et insoluble ne serait pas la conséquence d'une transformation isomérique éprouvée par un principe unique, soluble, contenu dans les liquides coagulables. Elle résulterait du concours matériel et substantiel de deux albuminoïdes distinctes se trouvant en présence l'un de l'autre dans les liquides de l'organisme qui sont spontanément coagulables. Un liquide ne contenant que l'un de ces principes n'est pas spontanément coagulable ; il le devient lorsqu'on vient à y ajouter celui des deux qui fait défaut.

Schmidt donne à ces deux cogénérateurs de la fibrine les noms de matière *fibrinogène* et de matière *fibrinoplastique*. Cette dernière a aussi été appelée *paraglobuline*.

Le fibrinogène peut être extrait du plasma sanguin pris avant la coagulation, ou encore de certaines exsudations séreuses non spontanément coagulables (liquide de l'hydrocèle).

La paraglobuline fibrinoplastique se trouve exempte de fibrinogène dans le sérum du sang défibriné ; nous indiquerons plus loin ses modes de préparation.

Alex. Schmidt admettait au début que, pour qu'il y ait séparation de fibrine concrète, il suffisait de mettre en présence, dans la même solution, les deux cogénérateurs : fibrinogène et fibrinoplastique. Plus tard il reconnut la nécessité de l'intervention d'un troisième facteur, n'agissant que par sa présence et ne concourant pas matériellement à la formation de la fibrine. En d'autres termes, il fut conduit par ses expériences à établir l'existence d'un ferment soluble de coagulation. Ce ferment se rencontre toujours dans le sérum. Pour l'isoler, on ajoute au sérum 15 à 20 fois son volume d'alcool. Le dépôt est maintenu pendant huit jours en contact avec l'alcool, afin de coaguler et d'insolubiliser les matières albuminoïdes qu'il renferme. Après cela, il est séparé par filtration, lavé et séché à la température ordinaire dans une cloche, au-dessus de l'acide sulfurique, finement pulvérisé et épuisé par l'eau froide. La liqueur filtrée se charge du ferment de coagulation, que l'on peut aussi extraire, par digestion avec la glycérine, du précipité alcoolique non desséché. Ainsi purifié, le ferment ne contient plus que des traces de matières albuminoïdes. Beaucoup d'exsudations séreuses, non spontanément coagulables, et renfermant simultanément du fibrinogène et

la paraglobuline fibrinoplastique, ne doivent cette inertie de coagulation qu'à l'absence du ferment et deviennent actives dès qu'on ajoute celui-ci à la liqueur. Pour établir la nécessité du concours de la substance fibrinogène et de la paraglobuline fibrinoplastique, le même auteur s'appuie surtout sur ce fait qu'il existe des exsudations séreuses (hydrocèle, exsudation péricardique du cheval) dans lesquelles, la paraglobuline faisant défaut, l'addition du ferment ne suffit pas pour amemer la coagulation et qui exigent en outre l'addition de paraglobuline.

Hammarsten combat les conclusions d'Alex. Schmidt en ce qui touche le rôle de la paraglobuline. Ce corps n'aurait aucune influence dans la formation de la fibrine, due uniquement à une transformation du fibrinogène sous l'influence du ferment. L'idée que Hammarsten cherche à faire prévaloir par ses expériences, idée qui semble plus simple et plus rationnelle que celle d'Alex. Schmidt, est donc la suivante : Beaucoup de liquides de l'organisme animal contiennent un principe soluble dans l'eau, soluble surtout à la faveur de petites quantités d'alcali ou de sels alcalins neutres, le fibrinogène. Sous l'influence d'un ferment soluble spécial, qu'il est possible d'isoler de toute matière albuminoïde, le fibrinogène se change en fibrine concrète. Non seulement la paraglobuline n'est pas indispensable à la production du phénomène, mais elle représenterait l'un des termes de la transformation du fibrinogène en fibrine. Cette dernière conclusion est appuyée sur ce fait que le sérum défibriné contient une plus forte proportion de paraglobuline que le plasma du sang correspondant à cette fibrine. Il est vrai, comme Schmidt l'a observé, que certaines exsudations séreuses se coagulent lorsqu'on y introduit de la paraglobuline extraite du sérum, ou du sérum lui-même; mais dans ce cas la paraglobuline ou le sérum ne sont que les véhicules du ferment de coagulation. Si, d'autre part, on a observé que certaines exsudations séreuses refusaient de se coaguler après addition de ferment pur et se prenaient au contraire après l'introduction de paraglobuline, on doit, d'après Hammarsten, attribuer cette résistance à l'intervention de substances capables d'entraver l'action coagulante du ferment (sels neutres, alcalis) et qui se trouveraient dans les exsudats. Dans ces cas on peut toujours extraire de l'exsudat un fibrinogène dont les solutions sont parfaitement coagulables par le ferment seul.

Hammarsten a fait des expériences qui démontrent que de petites quantités d'alcali libre s'opposent à la coagulation; on peut écarter cette influence en neutralisant l'alcali par l'acide carbonique ou tout autre acide; mais, d'un autre côté, un excès d'acide peut à son tour entraver ou arrêter le phénomène.

L'addition de petites quantités de sel marin, 0,5 pour 100, à une

xsudation séreuse est de nature à diminuer fortement la dose de fibrine qu'elle laisse déposer et peut même l'amener à être nulle.

Le ferment fibrineux qui convertit le fibrinogène en fibrine perd son activité vers 58-60°; celle-ci acquiert son maximum vers 37-40°; elle devient presque nulle vers 0°; dans ce cas elle n'est pas détruite, mais seulement enrayée.

La proportion du ferment n'influe nullement sur la quantité définitive de fibrine qui se sépare; cette quantité dépend uniquement de la dose initiale de matière fibrinogène. La durée de la coagulation est d'autant moindre qu'il y a plus de ferment en présence.

D'après Alex. Schmidt, le ferment de coagulation ne préexiste pas dans le sang qui circule dans les vaisseaux pendant la vie; il ne se forme que peu à peu, après l'extraction, et la quantité de ce ferment augmente pendant toute la durée de la coagulation.

Fibrinogène. — La meilleure méthode de préparation du fibrinogène pur consiste à recevoir le sang de cheval, à l'issue de la veine, dans le quart de son volume d'une solution saturée de sulfate de magnésie. On filtre pour séparer les globules et on précipite le liquide filtré en y ajoutant son volume d'une solution saturée de sel marin. Le dépôt de fibrinogène peut être purifié et séparé de toute autre matière albuminoïde par un lavage prolongé avec l'eau saturée de sel; ou bien on redissout le produit dans l'eau salée à 8 pour 100 et on le reprécipite par la solution saturée, en répétant ces deux opérations successives à plusieurs reprises. On a cependant observé dans ce cas une altération progressive du fibrinogène, qui tend à devenir de moins en moins soluble et à se rapprocher de plus en plus de la fibrine à mesure que l'on multiplie les dissolutions et les précipitations.

Ainsi isolée, la matière fibrinogène est exempte de sérine et de paraglobuline.

Il convient de faire une distinction entre les propriétés des solutions de fibrinogène, suivant que celles-ci contiennent ou non du sel marin.

Les solutions salées, à 8 ou 10 de sel pour 100 environ, ont une réaction neutre, plutôt très légèrement alcaline qu'acide; elles sont opalescentes, bleuâtres et deviennent tout à fait limpides par addition de très peu d'alcali. Séchées dans le vide, au-dessus de l'acide sulfurique, à la température ordinaire, elles laissent un résidu en grande partie insoluble dans l'eau, tandis que les mêmes solutions additionnées de sérum ou d'exsudat séreux laissent, après dessiccation, un résidu soluble.

Une solution de fibrinogène, pourvu qu'elle ne soit pas par trop diluée, précipite toujours par addition d'eau salée à 16 pour 100, tandis que ce liquide ne précipite que les solutions très concentrées de paraglobuline.

Les solutions de fibrinogène sont toujours complètement précipitées par un excès de sel marin ; les solutions de paraglobuline ne précipitent qu'incomplètement.

Une solution salée de fibrinogène est toujours partiellement précipitée par un courant d'acide carbonique, tandis qu'une solution de paraglobuline de même concentration ne subit aucune modification.

Le précipité de fibrinogène fourni par l'acide carbonique, étant conservé sous son eau mère, devient avec le temps de moins en moins soluble et finit par acquérir vis-à-vis des réactifs dissolvants les caractères de la fibrine.

Si l'on dilue fortement avec de l'eau une solution salée de fibrinogène, celui-ci se précipite et devient promptement insoluble dans l'eau salée à 5 ou 10 pour 100, ainsi que dans les alcalis et dans les acides très étendus. C'est encore là un caractère distinctif très net entre le fibrinogène et la paraglobuline.

La solubilité du fibrinogène dans les solutions des sels neutres dépend de la quantité d'eau de ces solutions, en ce sens que plus il y a d'eau pour une même dose de matière protéique, plus il faut augmenter le tant pour 100 de sel.

Les acides, même l'acide carbonique, précipitent les solutions salées de fibrinogène. Le précipité fourni par l'acide carbonique n'est pas de la fibrine, mais une espèce de protéine (albuminat) soluble dans les alcalis et dans les acides étendus. Cette substance se forme par une altération spéciale du fibrinogène. La fibrine soluble d'Eichwald n'est autre chose qu'un mélange de ce corps avec du fibrinogène non modifié.

Les solutions salées de fibrinogène se coagulent par la chaleur, entre 55 et 60°. Le liquide, filtré après coagulation à 60°, retient encore une globuline coagulable vers 66°, globuline qui ne préexistait pas dans le fibrinogène initial et que l'on doit envisager comme un produit de dédoublement formé au moment de la première coagulation.

Les solutions de fibrinogène exemptes de sel s'obtiennent en dialysant les solutions salées contre de l'eau pure, additionnée de 0,006 à 0,003 pour 100 de soude (Na^2O). Le fibrinogène éprouve néanmoins par cette dialyse une légère modification. Ainsi, la liqueur dialysée additionnée de sel, puis étendue d'eau, ne fournit plus aussi rapidement ni en si grande abondance qu'avec le fibrinogène initial un dépôt insoluble. Le pouvoir de coagulation sous l'influence du ferment se perd également par une dialyse trop prolongée.

Si l'on précipite par l'acide carbonique une solution dialysée de fibrinogène, le précipité garde sa solubilité dans une solution étendue de sel marin, même après vingt-quatre heures. Vient-on à introduire du

ferment dans la solution salée du précipité, il se forme un coagulum normal de fibrine.

Les solutions dialysées de fibrinogène étant portées rapidement à l'ébullition ne se coagulent pas et ne changent pas sensiblement d'aspect; mais elles perdent ainsi la faculté de se coaguler. Si, après refroidissement, on les étend d'eau et si l'on y dirige un courant d'acide carbonique, on obtient un précipité de protéine (albuminat) insoluble dans l'eau salée.

Les mêmes solutions dialysées de fibrinogène étant maintenues pendant longtemps entre 36 et 40° perdent également leur pouvoir de coagulation. La liqueur renferme alors un principe albuminoïde très voisin, par ses caractères, de la paraglobuline.

Si, au contraire, on chauffe rapidement vers 58-60° la solution dialysée de fibrinogène, celle-ci se coagule sous forme d'une gelée transparente et d'une consistance assez grande pour que l'on puisse retourner le vase sans qu'il s'écoule de liquide. Les solutions dialysées de fibrinogène, qui par application prolongée d'une température de 36 à 40° ont perdu la faculté de se coaguler sous l'influence du sérum ou du ferment, ne sont plus aptes à se prendre en gelée à 60°. Ces gelées ressemblent en tout point à certains coagulums de fibrine formés dans des conditions spéciales. Elles sont complètement insolubles dans les solutions étendues de sel marin. Sous l'influence des alcalis ou des acides étendus, elles se gonflent fortement et se dissolvent comme la fibrine normale, mais plus aisément. Elles agissent aussi moins énergiquement sur l'eau oxygénée; mais quant au reste, elles rappellent les propriétés de la fibrine séparée de solutions alcalines.

Le fibrinogène a donné à l'analyse :

Carbone pour 100.	52,47 à 53,17
Hydrogène —	6,72 à 7,13
Azote —	16,45 à 16,84
Soufre —	1,22 à 1,27

Ces résultats ont été obtenus avec des produits préparés de diverses manières :

Précipitation par l'alcool de solutions salées ou dialysées;

Précipitation par l'acide carbonique de solutions dialysées;

Dessiccation dans le vide sec de solutions salées ou dialysées et lavage ultérieur du résidu à l'eau, à l'alcool et à l'éther.

Nous donnons de suite, pour faciliter la comparaison, les résultats des analyses des produits albuminoïdes voisins du fibrinogène.

La paraglobuline ou substance fibrinoplastique de Schmidt isolée en étendant le sérum du *sang de cheval* de 10 à 15 fois son volume d'eau

et en précipitant par l'acide acétique, puis purifiant soit par des solutions répétées dans les alcalis étendus, suivies de précipitations par l'acide acétique, soit par solution dans l'eau salée (10 pour 100) et précipitation par l'eau, suivie de lavages à l'eau, l'alcool et l'éther, a donné :

Carbone pour 100.	52,32 à 53,30
Hydrogène —	6,88 à 7,13
Azote —	15,61 à 16,25
Soufre —	1,11 à 1,12

La paraglobuline pourrait être un mélange de deux matières protéiques voisines. Elle est moins riche en azote que le fibrinogène et que la fibrine; comme cette dernière contient plutôt plus que moins d'azote que le fibrinogène, il est difficile d'admettre que la fibrine résulte de l'union de deux corps moins riches en azote qu'elle, comme le veut la théorie de Schmidt.

Le produit insoluble de dédoublement formé par l'action d'une température de 56-60° sur les solutions salées de fibrinogène a donné :

Carbone pour 100	52,21 à 52,72
Hydrogène —	6,65 à 7,00
Azote —	16,75 à 17,01
Soufre —	1,24

Le produit soluble du dédoublement opéré à 60°, purifié par dialyse et précipitation par l'alcool, a donné :

Carbone pour 100.	52,58 à 53,00
Hydrogène —	6,82 à 6,98
Azote —	26,12 à 16,31
Soufre —	1,05

La fibrine concrète contient :

Carbone pour 100.	52,68
Hydrogène —	6,83
Azote —	16,91
Soufre —	1,10

Comme on le voit, l'analyse élémentaire ne révèle pas encore entre tous ces corps de différences très profondes.

Fibrine. — La fibrine concrète, résultant de la coagulation du fibrinogène, se présente sous forme de filaments mous, élastiques, diaphanes, non gluants. Elle est insoluble dans l'eau froide, l'alcool et l'éther. Séchée à 110°, elle perd environ 80 pour 100 d'eau, devient dure, cornée, jaunâtre ou grisâtre. Au contact de l'eau, la fibrine sèche s'imbibe, se gonfle et absorbe trois fois son poids d'eau.

Les propriétés de la fibrine fraîche diffèrent très sensiblement de celles de la fibrine cuite ou bouillie avec de l'eau. Ce corps éprouve donc sous l'influence de la chaleur une véritable coagulation, comparable à celle de l'albumine.

La fibrine fraîche décompose rapidement l'eau oxygénée en dégageant de l'oxygène. La fibrine cuite n'exerce plus d'action décomposante de ce genre.

La fibrine fraîche peut être amenée à se dissoudre dans certaines solutions de sels neutres; la fibrine cuite résiste à l'action de ces mêmes solutions.

Ainsi, d'après Denis, si l'on triture la fibrine humide extraite du sang veineux, et dépouillée par des lavages de toutes les parties solubles, avec le tiers de son poids de nitrate de potasse, si ensuite on ajoute peu à peu 4 parties d'eau pour 1 partie de fibrine et 1/50 de potasse ou de soude, en abandonnant le tout à la température de 37°, on voit le mélange devenir d'abord gélatineux, puis visqueux et enfin fluide.

La liqueur ainsi obtenue coagule par la chaleur comme les solutions d'albumine et précipite par l'alcool, le sublimé corrosif et l'acétate de plomb. Avec le nitrate de potasse seul, sans addition d'alcali, on obtient également une dissolution, mais alors celle-ci précipite par addition de beaucoup d'eau.

La fibrine artérielle et celle de la couenne inflammatoire résistent à l'action du nitrate de potasse. Nous avons déjà vu plus haut que les fibrines de diverses origines ne se comportent pas toutes de même, témoin celles du cheval et du bœuf, dont la première se dissout et se désagrège dans l'eau contenant de l'acide prussique.

Ces divergences expliquent les contradictions entre les observations des savants en ce qui touche l'action des solutions salines et des acides étendus sur la fibrine.

Les solutions de sel marin à 10 pour 100 dissolvent à la longue la fibrine par digestion à une température de 40°. Les solutions coagulent par la chaleur (60°).

L'acide chlorhydrique faible (1 à 5 d'acide pour 100 d'eau) transforme la fibrine en une gelée transparente, mais sans la dissoudre. Il suffit de laver à grande eau ou de neutraliser l'acide pour séparer la fibrine dans son état initial.

En chauffant la fibrine fraîche entre 40 et 45° avec de l'acide chlorhydrique au millième, on arrive à la dissoudre plus ou moins rapidement, mais elle est alors convertie en *syntonine* précipitable par neutralisation (voir *Syntonine*).

Si à de la fibrine gonflée par l'acide chlorhydrique très dilué et main-

tenue à 37-40° on ajoute une trace de pepsine ou de la présure de veau, la dissolution s'opère en quelques instants et le liquide contient de la syntonine.

Les alcalis caustiques très étendus dissolvent la fibrine sous l'influence d'une douce chaleur. On obtient ainsi de la protéine ou albuminat précipitable par neutralisation de l'alcali.

Les solutions chlorhydriques ou alcalines de fibrine ne coagulent pas par la chaleur.

La névrine en solution aqueuse dissout la fibrine en donnant un liquide clair, non précipitable par l'alcool et d'où on peut de nouveau isoler la fibrine par une addition ménagée d'acide.

L'acide acétique concentré gonfle la fibrine et la convertit en une gelée transparente qui n'est que partiellement soluble dans l'eau ; la solution précipite par le cyanure jaune.

L'acide phosphorique normal la gonfle également et la change en une gelée soluble dans l'eau.

L'acide sulfurique concentré la gonfle et la dissout à chaud. L'acide étendu ne la dissout pas.

L'acide chlorhydrique fumant la gonfle et la dissout à chaud en se colorant en bleu violacé.

En général, la plupart des acides minéraux concentrés la gonflent et la rendent gélatineuse et transparente.

Lorsqu'on abandonne à l'air de la fibrine imprégnée d'eau, elle se dissout peu à peu et se transforme en un liquide épais, visqueux, d'une odeur de vieux fromage, contenant un principe coagulable par la chaleur, identique avec l'albumine ou tout au moins très voisin de ce dernier corps.

La fibrine cuite ne se dissout ni dans l'acide chlorhydrique au millième, ni dans les sels neutres. Ses caractères la rapprochent du blanc d'œuf cuit.

La fibrine chauffée en vase clos avec de l'eau à 150° se dissout entièrement. Le liquide précipite abondamment par les acides.

Bouillie pendant douze heures avec de l'eau, la fibrine fournit de l'hypoxanthine, tandis que l'albumine coagulée n'en donne pas.

Une solution de fibrine dans l'eau salée à 10 pour 100, additionnée d'un peu d'acide prussique pour enrayer la putréfaction et soumise à la dialyse, contient deux matières albuminoïdes. L'une d'elles est très voisine de l'albumine, se coagule par la chaleur et précipite par le bichlorure de mercure et par les acides minéraux.

De ces faits il résulte assez nettement que la fibrine paraît constituée par deux groupements distincts associés l'un à l'autre et susceptibles de se séparer sous l'influence de forces assez faibles et dont l'un se con-

fondrait avec l'albumine : putréfaction, action de l'acide prussique, action du sel marin.

Les expériences de Hammarsten établissent que, lorsqu'on amène à coagulation, par une addition de ferment ou de sérum, une solution de fibrinogène dans l'eau salée, à titre connu de fibrinogène, la fibrine formée ne représente pas la totalité de la masse du premier corps. Le reste se retrouve dans le liquide à l'état d'une globuline, entièrement précipitable par un excès de sel marin et se coagulant à 64°. Cette globuline, distincte de la paraglobuline, se trouve également dans le sérum sanguin, après séparation de la fibrine. On peut l'isoler par des précipitations fractionnées. A cet effet, on sature le sérum de sel marin; le précipité est lavé avec une solution saturée de sel, dissous dans l'eau et reprécipité par le sel. Après élimination totale de la fibrine, on dissout une dernière fois dans l'eau et l'on ajoute peu à peu une solution saturée de sel, jusqu'à production d'un trouble persistant. Au bout d'un certain temps on voit se former un dépôt floconneux composé en grande partie de la nouvelle globuline. Il est cependant plus facile de retirer ce corps du sérum artificiel provenant de la coagulation d'une solution de fibrinogène pur, par l'intervention d'un ferment; on y ajoute du sel marin en poudre, on lave à l'eau salée saturée. Après plusieurs purifications par solution dans l'eau et précipitation par le sel, on soumet la solution aqueuse à la dialyse; le liquide dialysé est précipité par l'alcool; le précipité est enfin épuisé par l'alcool bouillant et par l'éther.

Les analyses élémentaires ont donné des résultats très voisins de ceux du fibrinogène; cependant l'azote est sensiblement plus faible :

Carbone	52,70
Hydrogène	6,98
Azote	16,06

Un dédoublement analogue du fibrinogène en deux produits, l'un insoluble et l'autre soluble, et de richesse distincte en azote, a été observé lorsqu'on chauffe une solution de fibrinogène entre 53 et 56°.

Il résulte de ces observations que la production de la fibrine serait la conséquence d'un véritable dédoublement. Il est cependant possible que la production de la globuline coagulable à 64° soit la conséquence d'une altération secondaire du fibrinogène. Ce qui plaide en faveur de cette idée, c'est que l'on n'observe pas de rapports constants entre les poids de fibrine coagulée et de la globuline coagulable à 64° restée en solution. On sait de plus, d'après les anciennes expériences de Denis, que la fibrine dissoute par digestion prolongée dans l'eau salée fournit une globuline coagulable à 64°.

Paraglobuline. — On a proposé diverses méthodes pour isoler la paraglobuline des liquides qui la contiennent :

Action d'un courant d'acide carbonique dans la liqueur étendue d'eau ;

Neutralisation par l'acide acétique des mêmes solutions diluées ;

Précipitation par un excès de sel marin ;

Dialyse des solutions de paraglobuline.

D'après les recherches d'Hammarsten, la précipitation de la paraglobuline par ces diverses méthodes n'est jamais complète, tandis que l'addition d'un excès de sulfate de magnésie en poudre ne laisse rien dans la liqueur. Ce sel serait un excellent réactif pour déceler de petites quantités de paraglobuline.

Pour utiliser cette méthode, on procède comme il suit :

Le sérum est mélangé à cinq fois son volume d'une solution saturée à froid de sulfate de magnésie ; le mélange est ensuite additionné jusqu'à refus du même sel en poudre. La paraglobuline précipitée est recueillie sur un filtre en papier Berzélius mouillé avec la solution magnésienne ; on lave avec cette solution ; on sèche à 100-110°, on lave ensuite à l'eau chaude, puis à l'alcool et à l'éther. En opérant ainsi, on ne précipite que de la paraglobuline, la sérine (albumine du sang) n'étant pas séparée à froid par le sulfate de magnésie.

Les déterminations quantitatives de paraglobuline, faites d'après cette méthode, ont conduit Hammarsten à admettre dans le sérum beaucoup plus de paraglobuline qu'on ne le pensait avant lui, comme le montre le tableau ci-joint :

	Paraglobuline p. 100.	Sérine p. 100.	Rapport de la paraglobuline à la sérine.
Sérum du cheval.	4,565	2,677	1/0,591
— du bœuf.	4,169	3,3299	1/0,842
— de l'homme.	3,103	4,516	1/1,511
— du lapin.	1,788	4,436	1/2,5

Dans ces nombres se trouve évidemment comprise la nouvelle globuline coagulable à 64°, provenant du fibrinogène modifié. La manière dont les solutions de paraglobuline se comportent sous l'influence du sel marin, dépend de la concentration et de la pureté, c'est-à-dire de la présence ou de l'absence d'une paraglobuline modifiée. Avec une paraglobuline pure, on peut additionner des solutions à 3 ou 4 p. 100 de leur volume de sel marin saturé, sans provoquer de trouble. Avec un produit en partie modifié, il se forme déjà un trouble avec une solution à 1 p. 100.

Les solutions obtenues avec le précipité au sulfate de magnésie sont les moins précipitables.

La solubilité de la paraglobuline est également variable. Les différences sont dues à une modification qu'éprouve ce corps pendant sa purification. Il est probable que par des solutions et des précipitations répétées on élimine de plus en plus un principe étranger qui aide à la solution. Ainsi s'explique l'observation de Schmidt, d'après lequel, en dissolvant la paraglobuline dans une solution étendue de sel et en la reprécipitant avec de l'eau saturée de sel et en répétant ces traitements, on arrive à des produits de plus en plus aisément précipitables et de moins en moins solubles, et finalement à un produit insoluble.

Les solutions de paraglobuline coagulent à 75°. Cependant cette température peut osciller entre 68 et 80°, suivant la richesse de la liqueur en paraglobuline, sa teneur en sel et la plus ou moins grande rapidité de l'élévation de température.

L'expérience suivante prouve que la paraglobuline ne joue aucun rôle actif dans la coagulation du fibrinogène, et que, si l'on a observé des effets de cet ordre, la cause devait en être attribuée à la présence du ferment de coagulation mélangé à la paraglobuline. On chauffe le sérum entre 56 et 59°; il perd ainsi son activité comme ferment de coagulation. Cependant la paraglobuline retirée de ce sérum par dilution et addition d'acide acétique ou d'acide carbonique ne diffère en rien de la paraglobuline type; tout au plus est-elle un peu moins soluble; mais elle n'exerce alors plus aucune action coagulante sur les solutions de fibrinogène.

Le précipité obtenu en ajoutant quelques gouttes d'acide acétique dilué au sérum de sang de cheval étendu de 15 à 20 fois son volume d'eau se compose en grande partie de grains microscopiques de paraglobuline, qui, après lavage, se dissolvent aisément dans la solution de chlorure de sodium et de sulfate de magnésie de moyenne concentration. Ces grains sont tout au plus mélangés de petites quantités de flocons gélatineux ne se dissolvant qu'incomplètement dans l'eau salée; ce sont des restes de fibrinogène non encore converti en fibrine. On les écarte par solution dans le sel marin ou le sulfate de magnésie et reprécipitation par l'acide acétique, en répétant cinq fois la même opération.

Une solution à 15 ou 20 p. 100 de paraglobuline est limpide, opalescente, et se conserve sans altération pendant des années.

Le pouvoir rotatoire spécifique $(\alpha)_D$ a été trouvé de $-46°,82$ à $-48°,89$, pour des solutions variant de 1,7 à 3,88 p. 100. La dose de sel marin employée pour dissoudre paraît être sans influence sur le pouvoir rotatoire.

Vitelline. — On donne le nom de *vitelline* à une matière protéique extraite du jaune d'*œuf et qui se rapproche* par ses caractères de la

paraglobuline : solubilité dans l'eau salée étendue, précipitation de ses solutions par la dilution.

Pour isoler la vitelline du jaune d'œuf, on commence par épuiser celui-ci par l'éther. Le résidu est traité par l'eau salée à 10 p. 100, et la solution est précipitée par l'eau. En répétant ces alternatives plusieurs fois, on finit par obtenir la vitelline pure.

La vitelline se dissout dans l'eau salée à divers degrés de concentration.

La solution dans l'eau salée à 10 p. 100 coagule vers 75°.

La solution dans le carbonate de soude à 1 p. 100 ne précipite complètement que sous l'influence d'un courant d'acide carbonique.

Le chyle, le cristallin du bœuf contiennent des produits qui se rapprochent beaucoup de la vitelline.

Myosine ou fibrine musculaire. — Après la mort, le contenu des fibres musculaires éprouve une transformation ou une espèce de coagulation qui le rend insoluble dans l'eau. Le tissu musculaire est alors en grande partie formé d'une matière protéique insoluble dans l'eau et dans l'eau salée saturée, soluble dans l'eau salée à 10 p. 100, ou mieux dans une solution de 10 à 20 p. 100 de sel ammoniac.

La solution saturée de myosine dans l'eau salée à 10 p. 100 se coagule par la chaleur entre 55 et 60°; elle laisse plus difficilement déposer la matière protéique par dilution que les solutions de vitelline.

La myosine se dissout facilement dans l'acide chlorhydrique étendu contenant 4 centimètres cubes d'acide fumant par litre; les alcalis et l'eau de chaux la reprécipitent de ces solutions en neutralisant l'acide, mais un excès d'alcali redissout le corps. La myosine séparée par coagulation, sous l'influence de la chaleur, de la solution dans le chlorhydrate d'ammoniac ou le sel marin, se combine directement aux acides, mais ne s'unit plus aux alcalis. Les solutions de myosine dans l'acide chlorhydrique très dilué se conservent très longtemps sans altération à la température ordinaire; mais sous l'influence d'une plus forte proportion d'acide ou par une élévation de température (55°) elles se convertissent en solutions de syntonine.

Pour préparer la myosine, on hache la viande ou le tissu musculaire, debarrassé autant que possible de graisse et de tissu fibreux et cellulaire. Après lavage à l'eau et expression, on fait digérer le résidu avec une solution à 10 ou 15 p. 100 de sel ammoniac. La solution est précipitée par addition de beaucoup d'eau ou par addition d'un excès de sel marin.

Une autre méthode consiste à délayer le tissu musculaire haché fin avec un peu d'eau. On divise la masse en deux parties égales. A l'une on ajoute assez d'acide chlorhydrique dilué pour lui donner une légère

réaction acide, sensible avec la tropéoline OO. On y ajoute ensuite la seconde moitié. Le tout est abandonné à lui-même pendant quelque temps, à une température modérée. La myosine entrée en dissolution est filtrée et précipitée par neutralisation, au moyen du carbonate de soude ou de l'eau de chaux.

Caséine.

On désigne sous le nom de *caséine* la matière protéique contenue dans le lait. D'après les recherches les plus récentes, il semble établi que cette substance peut varier dans ses propriétés suivant l'espèce de lait. Ainsi l'acide chlorhydrique dilué précipite toute la matière protéique du lait de vache, tandis qu'avec le lait de femme la précipitation est incomplète au moyen de ce réactif. De plus, la caséine n'est très probablement qu'un mélange de divers composés albuminoïdes partiellement séparables par divers dissolvants.

Nous fixerons d'abord notre attention sur la caséine du lait de vache qui a été le mieux étudiée.

Le lait de vache frais bleuit le papier de tournesol rouge et rougit le papier bleu (réaction amphotère), ce qui n'exclut pas la présence d'alcali combiné à la caséine, et servant à la maintenir en dissolution ; cet alcali se trouve neutralisé par le fait de la combinaison.

Tout le monde sait que le lait frais, abandonné à lui-même pendant quelque temps, prend une réaction acide et se caille spontanément. La caséine se sépare sous forme d'un coagulum volumineux. Le phénomène doit être attribué à la fermentation lactique, qui ne tarde pas à se développer aux dépens du sucre du lait, et à l'acidité qui en résulte.

La présure de veau ou muqueuse du quatrième estomac du veau contient un ferment spécial, distinct de la pepsine, qui possède à un haut degré le pouvoir de provoquer la coagulation du lait et la séparation de la caséine. Ce ferment peut être isolé, exempt de toute matière protéique et de pepsine; il est assez actif pour que 1 partie coagule 400 à 800 000 parties de caséine.

On peut préparer une solution fortement active de ferment en faisant digérer la muqueuse d'un estomac de veau avec 150 à 200 centimètres cubes d'eau contenant $0^{gr},1$ à $0^{gr},2$ pour 100 d'acide chlorhydrique. Le liquide, filtré après vingt-quatre heures, est neutralisé avec soin; 1 centimètre cube de cette liqueur coagule en quelques minutes 25 centimètres cubes au moins de lait frais, à la température de 37°.

Si à du lait frais, rendu faiblement alcalin par de la soude caustique, on ajoute l'infusion précédente, préalablement neutralisée, dans la proportion de 2 à 4 centimètres cubes pour 20 de lait, la coagulation

est complète après 5 à 10 minutes, et cependant l'alcalinité du liquide ne subit aucune modification. Il résulte de là que la fermentation lactique ne joue aucun rôle dans le phénomène provoqué par la présure. Cette conclusion est confirmée par l'expérience suivante :

Le lait frais est étendu de 2 fois son volume d'une solution saturée de sel marin et la caséine est précipitée par addition de sel marin en poudre, jusqu'à saturation. Le précipité est filtré sur une toile, lavé avec de l'eau saturée de sel jusqu'à élimination de l'albumine, du sucre de lait et des sels solubles du lait. La caséine mélangée de matière grasse est redissoute dans l'eau, précipitée une seconde fois par le sel marin en poudre, lavée à l'eau salée, redissoute et filtrée. On forme ainsi une dissolution de caséine parfaitement exempte de lactose, solution que le ferment de présure coagule aussi rapidement que le lait lui-même.

La préparation du ferment caséique pur et exempt de pepsine est assez délicate. En effet, la pepsine l'accompagne toujours dans les infusions de muqueuse stomacale, et comme ces deux ferments présentent les mêmes réactions, ou à peu près, que de plus la pepsine est moins altérable que le ferment caséique, il semble au premier abord impossible de résoudre pratiquement le problème. D'après Hammarsten, on ne peut y arriver que par des précipitations fractionnées avec le carbonate de magnésie ou l'acétate de plomb. Il est possible de précipiter la totalité de la pepsine en laissant dans la liqueur assez de ferment caséique pour lui communiquer une activité très marquée. Le liquide filtré est alors précipité par le sous-acétate de plomb ; le dépôt est décomposé par l'acide sulfurique très dilué ; finalement, on précipite la solution acide par du savon ou une solution alcoolique d'acide stéarique ou de cholestérine. Les acides gras ou la cholestérine qui entraînent le ferment sont enlevés par l'éther, d'après les méthodes générales employées pour purifier les diastases.

Le ferment caséique pur ne donne pas avec l'acide nitrique la réaction xanthoprotéique des matières albuminoïdes. Les solutions aqueuses ne se coagulent pas par la chaleur ; elles ne précipitent pas par l'alcool, l'acide azotique, le tannin, l'iode et l'acétate neutre de plomb ; elles précipitent par le sous-acétate de plomb. Si le ferment est au contraire impur, il donne des précipités avec ces divers réactifs. Il n'est pas diffusible ; l'alcool ne le détruit que très lentement en l'absence d'alcalis ou d'acides.

Les alcalis caustiques l'altèrent très rapidement, surtout sous l'influence d'une élévation de température.

Une solution neutre de ferment peut être portée pendant quelques instants à 70° sans perdre entièrement son activité, tandis que, si elle

renferme 0,3 pour 100 d'acide chlorhydrique, une température de 63° maintenue pendant quelques instants, ou une température de 38° maintenue pendant quarante-huit heures, suffisent pour annuler son pouvoir comme ferment. La pepsine résiste, au contraire, très bien à 40° à l'acide chlorhydrique dilué (0,3 pour 100). Aussi peut-on aisément obtenir des solutions de pepsine exemptes de ferment caséique.

Le ferment caséique coagule la caséine dissoute, en liqueurs neutres, acides ou faiblement alcalines. Les alcalis retardent le phénomène et même l'entravent entièrement pour peu qu'il y en ait un excès ; une réaction légèrement acide est la condition la plus favorable. Il ne provoque pas la fermentation lactique du sucre de lait et n'agit pas comme ferment digestif sur l'albumine coagulée.

M. Hammarsten a étudié avec soin les phénomènes chimiques qui accompagnent la coagulation de la caséine sous l'influence du ferment de présure.

Les expériences ont été effectuées avec des solutions de caséine exemptes de sucre de lait et des autres principes solubles du lait, solutions auxquelles nous donnerons le nom de *solutions artificielles* et que l'on obtient par la méthode décrite plus haut : précipitations répétées au moyen du sel marin, suivies de solutions dans l'eau. Nous avons vu qu'une semblable solution se coagule très facilement par le ferment de la présure.

Si on la soumet à la dialyse, en vue de la débarrasser du sel marin qu'elle renferme, elle perd la propriété de se coaguler sous l'influence du ferment. Cependant le sel marin ne joue aucun rôle dans la coagulation, et si la dialyse amène la perte de la coagulabilité, la raison en est, comme nous en donnerons la preuve plus loin, au départ simultané des sels de chaux associés à la caséine.

Au point de vue chimique, on ne trouve aucune différence entre la *solution artificielle* de caséine et la solution naturelle, telle qu'elle existe dans le lait.

Les réactifs chimiques agissent de même sur l'une et sur l'autre. On observe seulement que le lait filtre assez rapidement à travers le papier, sans changer d'aspect, tandis que les solutions artificielles commencent par filtrer aisément ; mais le passage se ralentit peu à peu et de plus en plus, et en même temps le liquide qui passe devient de moins en moins riche en caséine. Cet effet est dû à un état particulier et gluant de la matière grasse, résultant du traitement employé pour purifier la caséine, état qui provoque l'engorgement des pores du filtre. Le lait donne du reste lieu à un phénomène anologue lorsqu'on le passe à travers plusieurs feuilles de papier superposées. Il semble, d'après cela, que les solutions naturelles ou artificielles contiennent la caséine sous une forme

qui ne serait pas exactement celle d'une substance dissoute, mais plutôt fortement gonflée.

Quoi qu'il en soit, la caséine purifiée, en solution, ne différant en rien d'essentiel de la caséine naturelle dissoute dans le lait, il est permis de transporter de l'une à l'autre les phénomènes observés.

Avant d'aller plus loin, nous avons encore à nous demander si le caséum séparé du lait par le ferment de présure est identique avec celui que donnent les solutions artificielles de caséine.

Pour isoler le caséum dans un état convenable de pureté et étudier ses propriétés, on peut procéder de la manière suivante :

Le coagulum fourni par la présure dans le lait est égoutté autant que possible, puis exprimé dans un linge.

Le tourteau est broyé avec un peu d'eau, puis délayé dans une grande quantité de ce liquide et abandonné dans un endroit frais, en un vase cylindrique. La crème se réunit à la surface, tandis que le caséum tombe au fond. On lave par décantation, puis sur filtre. La graisse est éliminée par épuisement à l'alcool et à l'éther.

Purifié par lavage à l'eau seule et encore humide, ce caséum offre les caractères suivants :

Il est très peu soluble dans l'eau, mais non complètement insoluble.

L'eau de chaux, les alcalis caustiques ou carbonatés le dissolvent comme la caséine précipitée par un acide, bien qu'un peu moins aisément.

La caséine précipitée par un acide étant broyée avec du carbonate de chaux, puis délayée dans l'eau, se dissout peu à peu en donnant une liqueur opalescente assez semblable au lait et d'où les acides la reprécipitent. Le caséum de présure traité de la même façon ne se dissout guère mieux que dans l'eau seule.

Les solutions de caséum dans les alcalis se laissent neutraliser par l'acide phosphorique normal dilué sans être précipitées; ainsi neutralisées, elles deviennent laiteuses à 38°, sans se coaguler par l'ébullition; mais il suffit d'y ajouter une très faible proportion de chlorure de calcium pour les précipiter abondamment, même à la température ordinaire. Le lait, au contraire, ne précipite à la température ordinaire que lorsqu'on y dissout jusqu'à saturation du chlorure de calcium solide. Une addition de 2 volumes de solution saturée de sel marin précipite les solutions neutralisées de caséum; la caséine n'est précipitée que par addition d'un excès de sel marin solide.

Une solution de caséine dans l'eau de chaux neutralisée exactement par l'acide phosphorique normal très dilué ne précipite pas, mais devient blanc laiteux. Une solution de caséum dans l'eau de chaux précipite abondamment dès qu'on vient à la neutraliser par l'acide phosphorique.

Enfin, la différence la plus tranchée entre les solutions de caséine et celles du caséum est la suivante : les solutions de caséine se coagulent facilement, dans des conditions déterminées, par l'action de la présure; une solution de caséum ne se coagule jamais par l'action du ferment seul.

Le caséum séparé par le ferment d'une solution artificielle de caséine ne diffère en rien de celui fourni par le lait. Quelle que soit l'origine du caséum, qu'il provienne directement du lait ou d'une solution artificielle de caséine, il ne renferme en fait de matières minérales que du phosphate de chaux, des traces de magnésie et d'oxyde de fer, jamais d'alcali. Dans 100 parties de caséum séché à 110° on a trouvé :

Acide phosphorique (Ph^2O^5).	3,55
Calcium..	4,35

Le caséum diffère donc de la caséine et représente une modification spéciale de ce corps.

Les expériences suivantes, faites par Hammarsten, conduisent à établir la théorie de la coagulation de la caséine par le ferment. On a fait usage de solutions artificielles de caséine, privées de sucre de lait, solutions qui, comme on l'a vu plus haut, offrent les mêmes caractères chimiques que les solutions naturelles. Comme ferment on a employé les extraits glycériques de l'estomac de veau. Une seule goutte de cet extrait coagulait, à 40°, 100 centimètres cubes de lait frais en quelques minutes.

Si l'on précipite dans le lait ou dans une solution artificielle la caséine par un acide et si, après l'avoir bien lavée avec de l'eau, on la redissout dans le minimum d'alcali nécessaire, on constate que la solution exactement neutralisée par l'acide phosphorique normal a perdu la propriété de coaguler par le ferment. Ce résultat peut s'expliquer de deux manières : ou le petit lait séparé de la caséine précipitée retient un principe nécessaire à la coagulation ; ou la caséine elle-même a subi une altération qui la rend inapte à subir l'influence du ferment.

Pour résoudre la question, Hammarsten précipite la caséine par un acide (acide chlorhydrique ou acétique), dans une solution artificielle exempte de lactose. Le liquide filtré est exactement neutralisé ; nous appellerons cette liqueur : liqueur *a*. La caséine précipitée est lavée, puis dissoute dans la moindre quantité possible de carbonate de soude; la solution est filtrée et exactement neutralisée par l'acide phosphorique ; nous appellerons cette solution : solution *b*. Ni la liqueur *a*, ni la liqueur *b*, prises isolément, ne sont coagulées par le ferment, même après vingt-quatre heures. Si on les mélange à volumes égaux, on forme un liquide opalescent, non spontanément coagulable, même au

bout de vingt-quatre heures, mais que l'addition de ferment coagule en quelques minutes.

La première hypothèse se trouve ainsi vérifiée. Quant à la nature du principe resté dans le petit-lait après précipitation de la caséine par un acide et dont la présence est nécessaire pour qu'il y ait séparation de caséum sous l'influence du ferment, on peut se demander s'il est de nature albuminoïde et s'il jouerait vis-à-vis de la caséine, avec le concours du ferment, le rôle que l'on a attribué à la substance fibrinoplastique. Hammarsten écarte cette idée. La liqueur *a* portée à l'ébullition fournit un précipité composé de phosphate de chaux et d'un peu d'albumine. Si on la filtre pour la séparer de ce précipité on constate qu'elle a perdu la propriété de provoquer la coagulatio de la liqueur *b*, avec le concours du ferment. Si au lieu de chauff la liqueur *a* on la soumet à la dialyse, on arrive au même résulta Cependant le liquide extérieur du dialyseur ne contient pas de matièr protéiques, mais seulement des sels de chaux enlevés au liquide int rieur. Ce sont donc les sels de chaux, et notamment le phosphate, q restent en solution dans le petit-lait après précipitation de la caséine p un acide qui sont nécessaires à la coagulation par le ferment. Leur effic cité peut du reste être établie par expérience directe. Si à la liqueur dialysée et non coagulante on ajoute un peu d'eau de chaux et si c neutralise ensuite par l'acide phosphorique, on lui rend son pouvo coagulant, sous l'influence du ferment, sur la liqueur *b*.

Il est du reste très probable que le ferment agit sur la caséine di soute, même en l'absence de sels de chaux; la modification éprouv ne se révèle pas par une coagulation : mais alors celle-ci se produ immédiatement, même à froid, lorsqu'on ajoute du chlorure de ca cium. La modification serait caractérisée par une moindre solubilit par un pouvoir dissolvant moins grand vis-à-vis du phosphate de chau et surtout par la propriété de ne plus se coaguler par le ferment de pr sure. Elle diffère encore de la caséine par le fait de ne pas pouvoir maintenir en solution en présence d'une petite dose de sel calcaire.

D'après l'auteur cité, la coagulation de la caséine serait le résult d'un dédoublement en deux principes albuminoïdes, l'un très p soluble et relativement abondant, le caséum; l'autre très solubl L'expérience suivante vient à l'appui de cette théorie :

Une solution de caséine dans l'eau de chaux est exactement neutr lisée par l'acide phosphorique et divisée en deux parties égales. Da l'une (n° 1) on précipite la caséine par saturation avec le sel mar solide; dans l'autre (n° 2) on ajoute du ferment (extrait glycérique) e après coagulation, on filtre et on sature le liquide filtré avec du sel mari Les deux liquides saturés de sel sont filtrés, étendus de la même qua

tité d'eau, acidulés avec la même dose d'acide acétique et enfin additionnés de tannin. Le liquide n° 1 ne donne pas le moindre trouble; le liquide n° 2 donne au contraire un précipité floconneux notable.

On peut du reste isoler du petit-lait obtenu avec la présure une matière protéique soluble qui ne fournit pas la réaction de Heller pour les matières albuminoïdes et ne précipite pas par le ferrocyanure de potassium en présence de l'acide acétique, mais qui précipite abondamment par le tannin. A cet effet, on concentre le petit-lait et on achève la précipitation de la caséine au moyen de l'acide acétique ajouté avec précaution; on filtre, on concentre et on précipite par l'alcool. Le dépôt est purifié par solution dans l'eau et reprécipitation par l'alcool. Ainsi isolé, ce principe albuminoïde offre les caractères suivants : Il n'est pas précipité par l'ébullition avec ou sans addition d'acide acétique ou d'acide azotique. Le chlore, l'iode, le sulfate de cuivre, les acides minéraux, le sublimé corrosif, le perchlorure de fer, l'acétate neutre de plomb, le cyanure jaune, ne donnent également pas de précipités; avec le sous-acétate de plomb, le liquide devient laiteux sans précipiter.

Le sulfate de cuivre en présence des alcalis, l'acide azotique et l'ammoniaque, le réactif de Millon, donnent les caractères des matières albuminoïdes. Le tannin précipite abondamment les solutions acétiques. L'alcool les précipite également. Ce corps se rencontre toujours dans le petit-lait.

L'action du ferment peut être remplacée par celle de la chaleur. Une solution de caséine pure chauffée en tube scellé entre 130 et 150° se coagule par suite d'un dédoublement analogue à celui que provoque le ferment. Il reste dans la solution une matière protéique identique avec le produit soluble décrit plus haut; le coagulum formé diffère du caséum par une moindre solubilité dans divers réactifs; mais cette différence s'explique facilement, puisque le caséum produit par le ferment perd sa solubilité lorsqu'on le chauffe à 130°.

D'après des déterminations thermiques, la coagulation de la caséine par le ferment est accompagnée d'un dégagement de chaleur.

Toutes choses égales d'ailleurs, la durée du phénomène est en raison inverse de la dose de ferment.

La dilution entrave la coagulation.

La température la plus favorable est celle du corps humain (38°).

M. Duclaux a récemment émis d'autres idées que celles que nous venons de développer, en ce qui concerne la nature de la caséine et du phénomène de la coagulation.

La caséine serait, d'après ce savant, un produit mal défini. En désignant sous ce nom ce qui se sépare du lait au moyen des acides étendus,

de l'alcool ou de la présure, on néglige ce fait important que le même lait fournit des quantités très inégales de matière précipitée suivant la nature des réactifs. Il y a plus : avec le même réactif les résultats ne sont plus comparables lorsqu'on vient à changer les conditions de température, de dilution, etc.

En coagulant le lait par un acide ou par la présure, on obtient un liquide qui coagule par la chaleur, phénomène que l'on attribue à la présence d'une albumine. Le liquide filtré après séparation de l'albumine fournit avec le sous-acétate de plomb ou le nitrate de mercure des précipités dus à une troisième substance protéique, la lactoprotéine de Millon et Commaille. On a en outre signalé la présence de peptone.

M. Duclaux n'envisage pas la caséine comme un principe immédiat. Le lait la renfermerait sous trois états. Une fraction, qui peut atteindre 0,4 de la quantité totale, s'y trouverait à l'état solide, en suspension, et se déposerait par le repos au fond du vase. Une seconde portion, la caséine des auteurs, se trouverait en suspension, sous forme colloïdale: cette portion est retenue par un filtre en porcelaine dégourdie, fonctionnant sous l'influence d'une assez forte pression. Enfin la troisième fraction, la lactoprotéine, l'albumine et la peptone, passerait à travers les pores du filtre en porcelaine et représenterait la forme soluble de la caséine, 0,4 à 0,6 pour 100 de lait.

Si l'on délaye la caséine filtrée dans de l'eau et si l'on filtre de nouveau à travers la porcelaine, on retrouve dans le liquide qui passe, de l'albumine et de la lactoprotéine, en quantités à peu près égales à celles qui s'y trouvaient d'abord. La proportion de cette caséine soluble augmente avec la durée du contact avec l'eau. Une digestion suffisamment prolongée, dans des conditions où les microorganismes ne peuvent se développer, permet de dissoudre la majeure partie de la caséine : en trois ans on a dissous les 3/4 du produit. — Certains microbes accélèrent la dissolution de la caséine, en sécrétant un ferment particulier, la caséase, qui agit dans ce sens.

En employant le filtre en porcelaine, M. Duclaux ne trouve pas plus de matière protéique dissoute dans le petit-lait que dans le lait. Il résulterait de là que la théorie du dédoublement sous l'influence du ferment de présure proposée par Hammarsten ne serait pas exacte. Le petit-lait ne contient pas moins de phosphate de chaux dissous que le lait, comme le montre le tableau suivant :

	PRODUITS TENUS EN SUSPENSION.		PRODUITS DISSOUS.	
	Lait.	Petit-lait.	Lait.	Petit-lait.
Graisse	4,30	0,85	—	—
Sucre	—	—	5,37	5,73
Caséine	3,55	0,46	0,37	0,36
Phosphate de chaux	—	—	0,40	0,43

Le phosphate de chaux ne jouerait donc qu'un rôle passif pendant la coagulation.

Malgré l'addition du ferment de présure, une partie de la caséine colloïdale, 0,46 environ, ne change pas d'état et n'est pas convertie en caséine insoluble.

D'après M. Duclaux, le lait représente un système dans lequel les trois formes de la caséine sont dans un état d'équilibre stable. Cet état peut être altéré par l'addition de très petites quantités de substances étrangères diverses, même de substances minérales. Cet état d'équilibre est également très sensible à l'influence des ferments solubles.

Le ferment de présure le modifie en faveur de la caséine solide; la caséase le modifie en sens inverse, en faveur de la caséine dissoute, mais dans chaque cas particulier il se forme un nouvel équilibre. La coagulation du lait représente la formation lente et régulière de l'un de ces états d'équilibre ayant pour conséquence la transformation d'une substance colloïdale en substance insoluble.

Quant à la raison intime de la coagulation, il ne faut la chercher ni dans une propriété spécifique de la présure, ni dans une propriété spécifique de la caséine, puisque des phénomènes analogues peuvent être observés avec d'autres corps que la caséine ou que la présure. C'est là, d'après M. Duclaux, un phénomène de mécanique moléculaire dont la solution n'est pas encore possible dans l'état actuel de la science.

Suivant Danilewsky et Radenhausen, le précipité que fournissent les acides (acide acétique) dans le lait, et que l'on désigne sous le nom de *caséine*, est formé, abstraction faite des globules de graisse qu'il emprisonne, de deux principes albuminoïdes : la caséoprotalbine et la caséoalbumine.

Pour obtenir la caséine, ils acidulent le lait de vache avec de l'acide acétique. Le précipité est bien lavé à l'eau et broyé avec de l'ammoniaque caustique étendu ; après filtration, effectuée pour séparer la nucléine et la graisse, le liquide clair est précipité par l'acide chlorhydrique ; on lave à l'eau, à l'alcool et à l'éther. Le produit ainsi obtenu rougit le papier de tournesol. Ce caractère ne dépend pas d'une certaine dose d'acide minéral entraîné, mais appartient en propre à la matière organique. La caséine se dissout aisément dans les solutions alcalines au millième avec les acides au dix-millième ; elle se dissout également en donnant des liqueurs troubles. Le suc pancréatique, en présence d'une petite quantité d'alcali, la convertit facilement en peptone soluble.

L'alcool bouillant à 50 pour 100 la dédouble en caséoprotalbine, qui se dissout et se sépare de nouveau en flocons après refroidissement,

et en caséoalbumine, qui reste insoluble sous forme d'albumine coagulée. La caséoprotalbine constitue environ le tiers du poids total de la caséine.

La caséine contient du soufre et des matières minérales presque exclusivement représentées par du phosphate de chaux.

100 grammes de caséine sèche chauffée pendant 48 heures à 180° avec 300-400 grammes d'hydrate de baryte cristallisé ont donné :

Azote ammoniacal	2.9
Carbonate de baryte	6,25
représentant	
Acide carbonique	1,4
Oxalate de baryte	11,5
représentant	
Acide oxalique	4,1
Acide acétique	4,18

Le résidu fixe offre une composition assez voisine de celui que fournit l'albumine, la proportion d'hydrogène vis-à-vis du carbone est plus faible :

Carbone	48,88
Hydrogène	7,49
Azote	12,33

Il semble donc y avoir une prédominance de leucéine; la dose de tyrosine est également plus forte.

Caséines végétales. — Le règne végétal fournit divers principes qui se rapprochent par leurs caractères de la caséine; telles sont la légumine, la conglutine et la caséine du gluten. Elles sont insolubles dans l'eau, solubles dans les alcalis étendus et les sels alcalins, et précipitables de ces solutions par les acides. Bouillies avec de l'acide sulfurique étendu, elles donnent moins d'acide aspartique et glutamique que le gluten ou fibrine végétale.

Légumine. — La légumine a été extraite des graines de légumineuses. La farine de pois ou de haricots est mise à digérer avec de l'eau légèrement alcaline (0,1 pour 100 de potasse caustique). Le liquide, clarifié par dépôt, est acidulé avec de l'acide acétique non employé en excès. Le précipité est lavé par décantation, puis recueilli sur filtre et lavé avec de l'alcool de plus en plus fort, finalement à l'éther et à l'alcool absolu, et séché au-dessus de l'acide sulfurique.

Ainsi purifiée, la légumine se présente sous la forme d'une poudre blanche, soluble dans les lessives très étendues de potasse (0,1 pour 100), soluble dans le phosphate basique de soude, un peu soluble dans l'acide chlorhydrique et dans l'acide acétique étendu, plus soluble dans l'acide acétique concentré ; avec le sulfate de cuivre et la potasse elle

donne la coloration bleu-violacé des matières albuminoïdes. Sa composition élémentaire est très voisine de celle de l'albumine : carbone 51,5 ; hydrogène 7,0 ; azote 16,8 ; soufre, 0,4.

Sous l'influence de l'ébullition elle se coagule et perd sa solubilité dans les alcalis et les acides.

Conglutine. — Ce principe se trouve dans les amandes, les noyaux de pêche, les graines de lupin, les pois et les fèves. Pour l'extraire, on traite les amandes broyées par l'eau pure ou les semences de lupin par l'eau alcaline, et on précipite les liqueurs par l'acide acétique.

La conglutine est plus soluble dans l'eau que la légumine; elle se dissout aussi plus aisément dans les solutions alcalines et dans les acides étendus. Après précipitation, elle offre une plus grande consistance et un aspect plus visqueux que la légumine. L'hydratation par l'acide sulfurique étendu et bouillant la dédouble en leucine, tyrosine, acides glutamique et aspartique ; ces derniers sont deux fois plus abondants que dans les produits de décomposition de la légumine.

Elle renferme : carbone 50,2 ; hydrogène 6,8 ; azote 18,4 ; soufre 0,5.

Glutencaséine. — Elle se trouve dans les graines de céréales. Pour la préparer, on traite le gluten frais, obtenu avec la farine de blé, par une solution très étendue de potasse. La liqueur est précipitée par l'acide acétique. Le précipité est épuisé par l'alcool à 70 pour 100, puis par de l'alcool à 85 pour 100. On redissout à basse température dans une lessive caustique à 0,2 pour 100 ; on reprécipite par l'acide acétique. Le précipité est lavé à l'eau, à l'alcool faible, à l'alcool absolu, à l'éther et à l'alcool absolu, enfin séché au-dessus de l'acide sulfurique. La caséine du gluten est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'acide acétique, soluble dans les lessives étendues et dans l'ammoniaque.

Elle contient : carbone 52,9 ; hydrogène 7,0 ; azote 17,1 ; soufre 1,9.

Sous l'influence de l'acide sulfurique étendu et bouillant, elle donne beaucoup d'acide glutamique et peu d'acide aspartique.

Hémoglobine et oxyhémoglobine.

On donne le nom d'*hémoglobine* à la matière colorante des globules du sang des vertébrés. Sa couleur varie du rouge vif (rouge de sang artériel) au rouge-violacé foncé (couleur du sang veineux), suivant qu'elle est ou non saturée d'oxygène. Une des propriétés les plus intéressantes et les plus curieuses de l'hémoglobine est la faculté qu'elle possède de s'unir directement à l'oxygène libre pour former une combinaison instable, l'oxyhémoglobine, qui peut céder l'oxygène combiné aux agents réducteurs et le perdre même dans le vide à une température peu élevée. *L'oxyhémoglobine* constitue donc un véritable

réservoir d'oxygène : c'est le mécanisme grâce auquel ce gaz amené des poumons aux organes divers de l'économie.

Dans le sang artériel qui vient de s'aérer par son passage à trav les poumons, les globules sanguins sont saturés chimiquement d'o gène par la transformation de l'hémoglobine en oxyhémoglobine; plasma dans lequel les globules sont en suspension est également sat d'oxygène, mais physiquement.

Dans ces conditions, les deux facteurs du sang, plasma et globul sont en équilibre par rapport à l'oxygène, et l'un d'eux ne peut r céder à l'autre. Ce sang artériel, en traversant le réseau capillaire organes, se trouve, par son plasma, en contact avec le contenu des cell vivantes privé d'oxygène ou pauvre en oxygène. Il se produit alors véritable diffusion de l'oxygène dissous dans le plasma, à travers enveloppes cellulaires et vasculaires, dans le milieu liquide des cell vivantes, où cet oxygène est consommé et utilisé. A mesure qu plasma sanguin perd de l'oxygène par diffusion externe, il en emprun l'oxyhémoglobine des globules rouges. Ceux-ci, en effet, se trouvent a dans les conditions d'un vide relatif. Le phénomène, en continuant a ne doit s'arrêter que lorsque tout l'oxygène combiné à l'hémoglobi dissous dans le plasma est utilisé par la combustion intracellulaire

L'expérience suivante prouve bien que les choses se passent dans la transformation du sang artériel en sang veineux. Une caisse tangulaire allongée en gutta est partagée en deux compartiments une cloison médiane parallèle aux longs côtés. Dans l'un des com timents on introduit du sérum sanguin, dans l'autre le même sé dans lequel on a délayé des cellules de levure de bière, qui rempli l'office de cellules vivantes, susceptibles de respirer.

Dans l'un et l'autre compartiment on dispose, en le repliant plusi fois sur lui-même, un tube étroit en baudruche, dans lequel on fait tement circuler du sang défibriné et aéré. Les liquides séreux son reste portés à la température de 35 à 40°. Si la circulation du sang les tubes en baudruche noyés dans le sérum n'est pas trop rapide verra le sang qui sort du compartiment à sérum pur garder sa lance initiale; celui, au contraire, qui a circulé dans le sérum tionné de cellules de levure sera devenu manifestement veineux.

L'oxyhémoglobine est encore remarquable par la propriété de cr liser dans certaines conditions. Grâce à cette circonstance, on a pu stater que ce produit n'est pas absolument constant et qu'il varie l'espèce de sang qui le fournit. Les cristaux d'hémoglobine prése la forme de prismes allongés appartenant au système rhomboïque (de chien), de tétraèdres appartenant au même système (sang de co d'Inde); ceux du sang d'écureuil appartiennent au système hexag

Le sang humain, celui du lapin, du mouton et du bœuf ne fournissent que très difficilement des cristaux ; ceux-ci n'apparaissent qu'après un commencement de putréfaction. Les cristaux d'hémoglobine oxydés renferment plus ou moins d'eau de cristallisation, éliminable dans le vide sec à basse température, sans décomposition.

La proportion de cette eau est également distincte d'une espèce d'hémoglobine à l'autre :

Sang de chien.	3 à 4	pour 100
Sang de cochon d'Inde.	7	—
Sang d'écureuil.	9,4	—

Les cristaux préparés avec les sangs d'écureuil, de cobaye, de rat et de corbeau se dissolvent très difficilement dans l'eau froide.

Ceux des sangs de chien, de chat, se dissolvent difficilement. Les cristaux du cheval et de poisson se dissolvent facilement. Ceux des sangs humain, de souris, de lapin, de bœuf sont très solubles.

Le chloroforme, l'éther, les solutions aqueuses des sels biliaires dissolvent également l'oxyhémoglobine.

Les diverses variétés d'oxyhémoglobine examinées au spectroscope en solutions aqueuses fournissent le même spectre d'absorption. Il présente deux bandes obscures entre les lignes D et E. Ces bandes sont encore visibles avec une solution contenant 1/20 de milligramme dissous dans 5 centimètres cubes d'eau, examinée sous une épaisseur de 10 centimètres; on observe en outre une bande obscure dans le violet, près de la raie *h* du spectre solaire.

Les réducteurs tels que le sulfhydrate d'ammoniaque convertissent l'oxyhémoglobine en hémoglobine, et changent les apparences du spectre d'absorption, qui n'offre plus qu'une seule bande obscure exactement au milieu de l'espace qui sépare les raies D et E.

Les diverses variétés d'hémoglobine oxydée (cristaux du sang) offrent une composition élémentaire assez voisine. Elles renferment toutes du fer 0,43 à 0,59 pour 100.

	Chien.	Oie.	Cobaye.	Écureuil.	Cheval.
Carbone.	53,85	54,26	54,12	54,09	54,87
Hydrogène.	17,32	7,10	7,36	7,39	6,97
Azote..	16,17	16,21	16,78	16,09	17,31
Soufre.	0,39	0,54	0,58	0,40	0,39
Fer.	0,43	0,43	0,48	0,59	0,43

Préparation des cristaux d'oxyhémoglobine. — Avec le sang de chien on peut rapidement montrer la formation des cristaux du sang. Le sang frais est battu pour enlever la fibrine, puis agité au contact de l'air, et enfin agité avec de l'éther. Au début, les globules se dissolvent en cédant leur matière colorante au sérum; le liquide devient par là

transparent et change de teinte, puis il ne tarde pas à se prendre en une masse jaunâtre de cristaux rouges qui, vus au microscope, offrent l'apparence de longs prismes déliés.

Hoppe-Seyler indique le procédé suivant pour préparer les cristaux d'oxyhémoglobine pure : Le sang frais est battu pendant 10 à 15 minutes pour enlever la fibrine, passé à travers un linge et additionné de 10 fois son volume d'une solution de sel marin pur, préparée avec 1 partie de solution saturée et 9 parties d'eau. Le mélange, abandonné à lui-même à basse température, se partage en deux couches : une couche inférieure formée par les globules précipités et une couche supérieure claire et limpide que l'on peut décanter. La séparation des globules peut être favorisée par l'emploi de la force centrifuge. Les globules sont lavés à plusieurs reprises avec l'eau salée au dixième (1/10 solution saturée, 9/10 eau), à une température voisine de 0°. Le dépôt lavé est introduit dans un matras : on ajoute un peu d'eau à 0° et un excès d'éther froid; on agite et on décante l'éther, qui s'est chargé de cholestérine et de graisse. La solution aqueuse est rapidement filtrée à 0° et mélangée au quart de son volume d'alcool refroidi à 0°. Le tout est abandonné au repos à une température de — 5 à — 10°. Les cristaux qui se séparent sont rapidement filtrés, dissous dans la moindre quantité possible d'eau à 25°; on refroidit à 0° et on ajoute de nouveau de l'alcool froid, qui précipite l'oxyhémoglobine. La solution dans l'eau et la précipitation par l'alcool froid sont répétées plusieurs fois. Ce traitement ne réussit bien et ne peut être entrepris avec avantage que pendant les froids de l'hiver. En effet, l'oxyhémoglobine est très altérable et se modifie déjà sous l'influence d'un contact prolongé avec l'alcool froid. Pendant la dissolution dans l'eau tiède à 25°, le corps s'altère également en partie en se changeant en métahémoglobine.

Les solutions aqueuses d'oxyhémoglobine se coagulent par la chaleur. Les acides minéraux les précipitent en décomposant le produit. Les solutions de sel marin dissolvent les cristaux d'oxyhémoglobine; elles précipitent au contraire les globules du sang, comme nous l'avons vu plus haut. Cette différence d'action est due à ce que, dans les globules non encore dissous et traités par l'eau et l'éther, l'oxyhémoglobine est engagée dans une combinaison spéciale.

L'oxyhémoglobine est un corps très instable, qui se modifie sous des influences relativement faibles. Le premier terme de sa transformation est la *métahémoglobine*. Ce corps prend naissance par décomposition spontanée de l'oxyhémoglobine sous l'influence de l'eau, des alcalis ou des acides, ou sous l'influence de l'air. Il se forme aussi lorsqu'on oxyde l'hémoglobine par le ferricyanure de potassium, par le permanganate, les nitrites, les solutions d'iodure de potassium ioduré, ou

lorsqu'on réduit l'oxyhémoglobine au moyen du palladium hydrogéné, de l'hydroquinone, de la pyrocatéchine, de l'acide pyrogallique. La métahémoglobine a une composition très voisine de celle de l'oxyhémoglobine; elle est soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et l'éther; comme l'oxyhémoglobine, elle se scinde, sous l'influence des acides et des alcalis en hématine et en une matière albuminoïde. Les solutions aqueuses qui ne sont pas trop étendues donnent au spectroscope une bande d'absorption située entre C et D, dans le voisinage de C. Cette bande disparaît par une forte dilution ou après addition d'un alcali caustique.

Le sulfhydrate d'ammoniaque, le tartrate sodico-stanneux alcalin, l'amalgame de sodium transforment l'oxyhémoglobine et la métahémoglobine en hémoglobine. Selon Jäderholm, en se réduisant sous l'influence de ces agents, la métahémoglobine passerait d'abord à l'état d'oxyhémoglobine, qui à son tour se changerait en hémoglobine. La métahémoglobine serait donc plus riche en oxygène que l'oxyhémoglobine. Réciproquement, en oxydant l'hémoglobine (au moyen du cyanure rouge), on formerait d'abord de l'oxyhémoglobine, et finalement de la métahémoglobine. (Voir pour plus de détails le chapitre *Sang*.)

Hémoglobine. — On obtient l'hémoglobine en enlevant l'oxygène fixé à une solution aqueuse d'oxyhémoglobine cristallisée, soit au moyen de la pompe à mercure, soit en y faisant passer pendant longtemps un courant d'hydrogène. Elle est cristallisable, très soluble dans l'eau, précipitable par l'alcool, qui ne tarde pas à l'altérer. Les solutions aqueuses d'hémoglobine fournissent, sous l'influence de la chaleur, un précipité de matière albuminoïde coagulée, tandis qu'il reste en solution une matière colorante très avide d'oxygène, qui la transforme en hématine; on a donné à ce corps, non encore isolé à l'état de pureté, le nom d'*hémochromogène*. Il prend aussi naissance par le dédoublement de l'hémoglobine sous l'influence de l'alcool, des alcalis étendus et des acides organiques. Les solutions alcalines d'hémochromogène sont rouges et se colorent rapidement, en absorbant de l'oxygène, en vert-olive ou en brun-rouge. Elles offrent une bande d'absorption très nette, placée à égale distance entre les raies D et E, et une seconde bande, plus diffuse, entre E et *b*.

Les solutions acides d'hémochromogène s'oxydent moins vite que les solutions alcalines.

L'hémoglobine peut non seulement s'unir directement à l'oxygène pour donner l'oxyhémoglobine, mais aussi à d'autres produits gazeux, tels que l'oxyde de carbone, l'acétylène, le bioxyde d'azote. L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxyde de carbone est notablement plus forte que pour l'oxygène; aussi peut-on déplacer l'oxygène de l'oxyhémoglo-

bine par un courant d'oxyde de carbone, tandis que l'inverse n'a lieu. Ce fait explique en partie l'action énergiquement toxique l'oxyde de carbone et les symptômes d'asphyxie qu'il provoque. On p dire que ce gaz, en se fixant à la matière colorante du sang, lui enl la faculté de s'unir à l'oxygène et détruit, par conséquent, le mé nisme chimique, si ingénieux, grâce auquel le comburant est transpo en quantités suffisantes des poumons aux organes.

Les solutions aqueuses d'hémoglobine oxycarbonique ont une nuan rose bleuté spéciale, bien distincte de celles de l'oxyhémoglobi Elles présentent deux bandes d'absorption entre D et E assez semb bles à celles de l'oxyhémoglobine, mais plus à droite vers E. Contrai ment à ce qui arrive avec l'oxyhémoglobine, les deux bandes ne s pas modifiées par addition du sulfhydrate d'ammoniaque ; cependant matière colorante subit une altération sous l'influence de cet ager elle est convertie en métahémoglobine oxycarbonique.

La combinaison oxycarbonique de l'hémoglobine est susceptible cristalliser. On dirige un courant d'oxyde de carbone dans du sang dé briné, on refroidit à 0° et on ajoute au liquide le quart de son volu d'alcool froid. Le tout est abandonné à lui-même à 0°. Il se sépare alc des cristaux assez volumineux, ayant une nuance plus bleuâtre q celle de l'oxyhémoglobine. Les solutions aqueuses d'hémoglobine o carbonique se conservent bien en tubes scellés et ne sont pas altér par les ferments pancréatiques et les ferments de putréfaction. L'l droquinone, la pyrocatéchine, l'acide pyrogallique, sont sans action.

Les solutions d'hémoglobine saturée d'acétylène offrent la mé teinte que les solutions oxycarboniques, mais elles sont plus altérat et se réduisent par le sulfhydrate d'ammoniaque.

La combinaison de l'hémoglobine avec le bioxyde d'azote a la mé forme cristalline que la combinaison oxygénée. Elle est plus stable cette dernière. Les bandes spectrales sont les mêmes. L'hydrog déplace le bioxyde d'azote.

Hématine. — On donne le nom d'*hématine* à la matière colora résultant du dédoublement de l'oxyhémoglobine sous l'influence acides organiques ; il se sépare en même temps une matière albu noïde. Nous avons vu plus haut que l'hémoglobine non oxygé fournit par dédoublement une matière albuminoïde et une mati colorante, l'*hémochromogène*, qui absorbe énergiquement l'oxygène donnant de l'hématine. L'hématine est donc à l'hémochromogène que l'oxyhémoglobine est à l'hémoglobine.

La composition de l'hématine est représentée par la form $C^{34}H^{35}FeAz^4O^5$. L'hématine est insoluble dans l'eau pure, l'alc l'éther et les acides étendus, difficilement soluble dans l'acide chlor

drique fumant et l'acide acétique cristallisable. Elle se dissout facilement dans les lessives alcalines étendues, qu'elle colore en rouge ou en vert-olive en couche mince. L'alcool et l'éther la dissolvent avec le concours des acides.

Les solutions acides sont brunes. Les solutions très étendues d'hématine dans le carbonate de soude offrent une bande à bords diffus entre C et D. La solution dans l'alcool chargé d'acide sulfurique présente une bande d'absorption entre C et D près de C et une bande large peu marquée en D et F. Cette bande se partage par la dilution en deux bandes distinctes, moins larges et d'inégales grandeurs.

Lorsqu'on neutralise ses solutions alcalines, l'hématine se précipite en flocons bruns, qui deviennent bleu-noir à aspect graphitoïde par la dessiccation. Ce corps résiste bien à l'influence de la chaleur, et ne commence à se décomposer qu'au-dessus de 200°, sans fondre. Après combustion il laisse un résidu d'oxyde de fer pur.

Pour préparer l'hématine, on agite le sang défibriné avec deux fois son volume d'éther à 56°. Après vingt-quatre heures, on décante l'éther et on le remplace par une solution éthérée d'acide oxalique à 2 pour 100. La solution acide est exactement neutralisée par une solution éthérée d'ammoniaque. L'hématine se sépare, on lave à l'eau, à l'alcool et à l'éther.

L'hématine résiste à l'action de l'eau de baryte à 200°. Les agents oxydants ne l'attaquent pas facilement. Chauffée à 160° avec de l'acide chlorhydrique concentré, elle se dédouble en sel de fer et en hématoporphyrine. Le même produit prend naissance par l'action du zinc ou de l'étain sur une solution d'hématine dans l'alcool acide. L'hématoporphyrine ne contient plus de fer. Elle se présente sous la forme d'une masse violacée foncée, peu soluble dans l'eau, plus soluble dans les acides étendus, très soluble en rouge-pourpre dans les alcalis.

Les solutions acides d'hématoporphyrine donnent une bande mince et peu marquée avant D et près de D et une bande plus large et plus nette entre D et E. Les solutions alcalines montrent une bande étroite entre E et D, une bande plus large en D, une bande plus étroite et peu marquée entre D et E et une bande large foncée allant de *b* au milieu de l'espace situé entre *b* et E.

Sous le nom d'*hémine* on désigne la combinaison cristallisée d'hématine et d'acide chlorhydrique $C^{34}H^{33}FeAz^{4}O^{5}.HCl$. Elle se présente sous forme de cristaux microscopiques noir bleuté, à éclat de graphite, ayant l'apparence de rhomboèdres très aigus. Ils sont rouge-brun par transparence.

Les cristaux d'hémine ou chlorhydrate d'hématine sont insolubles

dans l'eau, l'alcool, l'éther et les acides minéraux étendus. Ils se dissolvent facilement dans les alcalis.

Pour les préparer, on traite les globules sanguins desséchés et broyés par l'acide acétique cristallisable et on ajoute du sel marin.

L'hématine s'unit également aux acides bromhydrique et iodhydrique.

M. Cazeneuve, en chauffant longtemps l'hématine avec un excès d'acide chlorhydrique concentré à 150°, a obtenu deux produits de dédoublement, l'un soluble et l'autre insoluble dans l'acide chlorhydrique. Tous deux sont colorés.

Le produit soluble dans l'acide chlorhydrique fumant se sépare par dilution en flocons brun-rouge et contient beaucoup de fer (37,6 pour 100). Le produit insoluble offre un éclat bleu d'indigo cuivré. Il ne contient que 2,1 pour 100 de fer.

Produits de transformation des matières albuminoïdes.

Les matières albuminoïdes éprouvent sous l'influence des acides, notamment de l'acide chlorhydrique, des alcalis et de certains ferments solubles (ferments digestifs, pepsine, trypsine), des transformations intéressantes, qui, sans modifier d'une manière trop profonde l'intégrité de la molécule, communiquent cependant aux produits nouveaux des propriétés spéciales.

Syntonine. — Elle représente le premier terme de la modification éprouvée par les matières albuminoïdes, sous l'influence de l'acide chlorhydrique ou de la pepsine. Elle est insoluble dans l'eau et les solutions à 10 ou 20 pour 100 de chlorure de sodium ou de sel ammoniac; elle est soluble dans l'acide chlorhydrique étendu, dans les carbonates alcalins ou l'eau de chaux. En neutralisant les solutions chlorhydriques par un alcali ou les solutions alcalines par un acide, on précipite la syntonine sous forme de flocons blancs gélatineux. Les solutions chlorhydriques de syntonine dévient à gauche le plan de la lumière polarisée ($\alpha = -72°$). Les solutions acétiques précipitent intégralement par le ferrocyanure de potassium. Le précipité représente une combinaison de syntonine et d'acide ferrocyanhydrique.

La syntonine se prépare le mieux en épuisant par l'eau froide de la viande fraîche finement hachée. Le résidu insoluble est mis en digestion avec de l'acide chlorhydrique à 1 pour 1000, qui dissout la myosine sous forme de syntonine, en lui enlevant de la chaux. Le liquide filtré est neutralisé par un carbonate alcalin.

On peut aussi chauffer l'albumine coagulée ou la fibrine avec de l'acide chlorhydrique moyennement concentré et précipiter la syntonine en neutralisant l'acide.

La syntonine prend naissance au début de la digestion des albuminoïdes sous l'influence du suc gastrique.

Les syntonines de diverses origines se distinguent les unes des autres par certains caractères de solubilité.

Peptones. — Par le nom de *peptone* on désigne les produits résultant de la digestion des matières albuminoïdes, sous l'influence du suc gastrique ou de la pepsine, en présence d'acide chlorhydrique très dilué.

Quelle que soit la matière d'origine, les peptones d'albuminoïdes offrent des propriétés très voisines et une composition très rapprochée. Le pouvoir rotatoire permet cependant d'établir des différences entre les diverses peptones, La peptone de la caséine possède une action plus forte que celle de la fibrine; la peptone de l'albumine dévie au contraire moins que celle de la fibrine.

Les peptones sont très solubles dans l'eau, hygrométriques et déliquescentes; l'alcool les précipite des solutions aqueuses concentrées sous forme de flocons incolores; le précipité garde sa solubilité dans l'eau malgré un contact prolongé avec l'alcool. Les solutions aqueuses de peptone ne sont précipitées ni par les acides, ni par les alcalis ou par les sels alcalins. L'acide acétique et le cyanure jaune ne les précipitent pas : ce qui les distingue nettement des matières albuminoïdes et de la syntonine. L'acétate basique de plomb et le sulfate de cuivre ne les précipitent pas. Elles sont au contraire précipitées par le tannin, l'acide picrique, le sous-acétate de plomb ammoniacal, l'acide phosphomolybdique, l'iodomercurate de potassium, l'eau de brome.

Les solutions de peptone dans l'acide acétique cristallisable donnent avec les acides minéraux des précipités visqueux, solubles dans l'eau, formés par des combinaisons de peptone avec l'acide.

Un caractère très sensible pour reconnaître la présence des peptones est fondé sur la coloration rose que prennent leurs solutions alcalines, lorsqu'on y ajoute quelques gouttes d'une solution de sulfate de cuivre. Dans les mêmes conditions les matières albuminoïdes développent une coloration bleu-violacé.

Le tableau suivant donne la composition des peptones de diverses origines :

	Albuminpeptone.	Fibrinpeptone.	Caséinpeptone
Carbone	52,5	51,4	52,1
Hydrogène	7,0	7,0	7,0
Azote	16,6	16,7	16,1
Soufre	1,2	1,2	1,2

Bien que la composition des peptones ne diffère pas notablement de celle des matières albuminoïdes qui ont servi à les former, on s'acco-

assez généralement pour les envisager comme des produits d'hydratation. D'une part, les expériences directes de Danilewsky ont établi qu'une matière albuminoïde, en se changeant en peptone, augmente d'environ 6.2 pour 100 de son poids. D'autre part, Henninger est arrivé, en les chauffant à 80° avec de l'anhydride acétique, à les convertir en un produit assez voisin de la syntonine. Les peptones chauffées à 160-170° fournissent un résultat analogue.

La pepsine ou ferment digestif du suc gastrique est un ferment soluble, doué d'une activité spéciale, sécrété par les glandes contenues dans la muqueuse stomacale. En présence de très petites quantités d'acide chlorhydrique libre, elle transforme rapidement, à la température de 38 à 40°, les matières albuminoïdes, d'abord en syntonine et finalement en peptone. On peut l'isoler dans un état approximatif de pureté en procédant de la manière suivante :

La muqueuse stomacale, de préférence celle du porc, qui fournit un produit notablement plus actif, est hachée et mise en digestion avec de l'acide phosphorique très dilué. La solution est neutralisée par de la chaux. Le phosphate calcaire qui se précipite entraîne mécaniquement la pepsine.

Le précipité est dissous dans l'acide chlorhydrique étendu et la solution est soumise à la dialyse, afin d'éliminer les sels. Il reste dans la cellule du dialyseur un liquide très actif, bien qu'il ne retienne que peu de produits solides. On peut aussi faire digérer la muqueuse de l'estomac avec de l'eau acidulée à l'acide chlorhydrique et précipiter les liqueurs d'épuisement par le sel marin.

Wittich propose de faire digérer la muqueuse pendant plusieurs jours avec de la glycérine et de précipiter par l'alcool la solution glycérique de pepsine.

Kühne donne le nom de *trypsine* au ferment digestif des albuminoïdes fourni par la glande pancréatique.

La trypsine peut être isolée en précipitant par l'alcool l'extrait aqueux de la glande. Le précipité est dissous à 0° dans l'eau et précipité une seconde fois par l'alcool absolu. Le dépôt est digéré avec de l'acide acétique à 1 pour 100. On filtre, on neutralise la liqueur avec du carbonate de soude, on filtre à nouveau, on concentre à 40° et après dialyse on précipite par l'alcool.

Nous avons vu que la pepsine n'agit que dans un milieu acide ; la trypsine au contraire digère les albuminoïdes en milieu alcalin. Son influence hydratante peut s'étendre au delà de la formation de peptones et amener, par hydratation d'une partie au moins de la matière albuminoïde, le dédoublement en principes plus simples, tels que la tyrosine, la leucine, etc.

Matières collagènes.

Le tissu osseux, traité à froid par l'acide chlorhydrique étendu, cède à ce dissolvant ses sels calcaires (phosphate tribasique et carbonate de chaux), qui entrent dans une forte proportion dans sa composition. Il reste environ 33 pour 100 d'une matière élastique, insoluble dans l'eau, désignée sous le nom d'*osséine*. Le caractère principal de cette substance est de se convertir, par une ébullition prolongée avec l'eau, en un produit soluble à chaud et susceptible de fournir par refroidissement des gelées plus ou moins consistantes, suivant la proportion d'eau. La modification soluble de l'osséine a reçu le nom de *gélatine*.

L'ivoire et le tissu dentaire contiennent des principes analogues à l'osséine. La vessie natatoire des poissons (ichthyocolle), le tissu cellulaire fibreux du derme, le tissu des tendons et des ligaments offrent le même caractère et la faculté de se convertir en gélatine soluble et susceptible de se prendre en gelée par refroidissement. Sans affirmer que les divers tissus que nous venons de nommer et les gélatines solubles qui en dérivent aient absolument la même composition et les mêmes propriétés, on peut dire néanmoins qu'ils se rapprochent les uns des autres au même degré que les matières albuminoïdes entre elles, comme le montre le tableau suivant :

	Ichthyocolle	Tendons	Osséine	Gélatine
Carbone	50,6	51,0	50,4	50,0
Hydrogène	6,9	7,2	6,8	6,5
Azote	18,8	18,5	17,7	17,5

Nous avons donné plus haut des détails circonstanciés sur les produits du dédoublement de ces divers corps sous l'influence de l'hydrate de baryte, et tiré les conséquences qui en découlent au point de vue de leur constitution.

Les termes principaux de ce dédoublement sont : l'ammoniaque, l'acide carbonique et l'acide oxalique, dans les rapports de l'urée et de l'oxamide ; le glycocolle, l'alanine, un peu de leucine et d'acide amidobutyrique ; enfin des leucéines $C^5H^9AzO^2$, $C^4H^7AzO^2$ en proportions telles que le mélange des leucines et des leucéines correspond à l'expression $C^{2n}H^{n}Az^2O^4$,

La *gélatine*, n'est probablement pas une simple modification moléculaire de l'osséine, mais en diffère par de l'eau en plus. En donnant, par exemple, à la gélatine la formule $C^{102}H^{151}Az^{31}O^{29}$, l'osséine serait $C^{102}H^{169}Az^{31}O^{38}$.

L'expérience suivante vient à l'appui de cette idée. A 130°, la gélatine

perd de l'eau et devient insoluble; elle se rapproche par ses caractères de l'osséine et peut reprendre sa solubilité lorsqu'on la chauffe à 120° avec de l'eau.

La gélatine sèche se présente sous la forme d'une masse amorphe, transparente, se gonflant fortement dans l'eau froide et se dissolvant à chaud. La solution refroidie se prend en gelée. Par une ébullition prolongée avec l'eau, les solutions de gélatine perdent la faculté de se prendre en gelée. D'après Hofmeister, cet effet serait dû à un dédoublement par hydratation en deux nouveaux principes : la semiglutine et l'hémicolline, qui se distinguent par leur différence de solubilité dans l'alcool. On aurait

$$C^{102}H^{159}Az^{31}O^{38} + 3H^2O = C^{47}H^{70}Az^{14}O^{19} + C^{55}H^{85}Az^{17}O^{22}.$$

La gélatine est insoluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme. Elle n'est pas précipitée de ses solutions par les acides minéraux ou organiques étendus, par l'acide acétique et le cyanure jaune, par l'alun, l'acétate neutre de plomb, les sels ferriques. Le tannin, le bichlorure de mercure, le protochlorure d'étain précipitent les solutions de gélatine.

Une dissolution de gélatine additionnée de potasse caustique dissout l'hydrate cuivrique. La liqueur, de couleur bleu-violacé, prend une teinte rouge clair par l'ébullition, sans donner de précipité d'oxydule.

Les solutions aqueuses de gélatine dévient à gauche le plan de la lumière polarisée.

Lorsqu'on expose à la lumière une couche de gélatine gonflée par l'eau et additionnée de bichromate de potasse, la gélatine devient insoluble dans toutes les parties frappées par la lumière. On a tiré parti de ce fait en photographie.

Produits obtenus par la distillation sèche de la gélatine : Eau, ammoniaque, acide carbonique, acide sulfhydrique, cyanhydrate d'ammoniaque, méthylamine, butylamine, pyrrol, homopyrrol, diméthylpyrrol, pyrocolle ou anhydride de l'acide carbopyrrolique.

Chondrine. — Les cartillages costaux ou articulaires avant leur ossification, les ligaments jaunes, fournissent par ébullition prolongée avec l'eau un principe soluble, susceptible, comme la gélatine, de se prendre en gelée par refroidissement de ses solutions suffisamment concentrées. On lui a donné le nom de *chondrine*. La chondrine se distingue en effet par quelques caractères de la gélatine.

Les solutions aqueuses gélatinisent moins facilement que celles de gélatine; elles précipitent par l'acide lactique, l'acide acétique et des petites quantités d'acides minéraux; le précipité se dissout dans les alcalis.

Les solutions de chondrine précipitent par l'alcool, le sulfate ferreux, l'alun, l'acétate de plomb neutre.

La chondrine séchée à 120° a donné à l'analyse :

Carbone	50,0
Hydrogène	6,6
Azote	14,4
Soufre	0,4

Elle contient donc plus d'oxygène que la gélatine. Sous l'influence de l'hydrate de baryte elle a donné pour 100 de matière :

Azote ammoniacal	2,88
Acide oxalique	4,2
Acide carbonique	2,45
Acide acétique	4,69

Le résidu fixe a donné à l'analyse :

Carbone	46,9
Hydrogène	7,
Azote	11,7
Oxygène	34,56

Parmi les produits du dédoublement on a trouvé de l'alanine, de l'acide amidobutyrique et des leucéines de formule $C^4H^7AzO^2$ et $C^5H^9AzO^2$.

Suivant Morochowetz, les cartilages à chondrine traités par une lessive de soude carbonatée à 1/2 pour 100, ou par de l'eau de chaux ou une solution à 10 pour 100 de sel, cèdent à ces dissolvants une certaine proportion de mucine. Le résidu se comporterait comme l'osséine et serait transformé par l'ébullition avec l'eau en gélatine pure. La chondrine ne serait donc qu'un mélange de mucine et de gélatine.

Tissu élastique. — Les fibres élastiques qui forment la majeure partie des ligaments élastiques des vertèbres cervicales, que l'on trouve également plus ou moins répandues dans le tissu ligamenteux en général, et dans la tunique élastique des artères, sont formées par un principe immédiat qui se distingue par sa grande résistance à l'action de l'eau bouillante, des acides et des alcalis étendus.

Pour isoler l'élastine pure, on traite le ligament cervical par l'alcool et l'éther, afin d'éliminer la graisse. Le résidu est bouilli pendant vingt-quatre heures avec de l'eau, afin de dissoudre les matières collagènes ; puis on traite successivement le résidu insoluble par l'acide acétique, l'eau, la potasse étendue, l'acide acétique étendu et enfin, à froid, par l'acide chlorhydrique, afin d'éliminer les sels minéraux.

L'élastine ainsi préparée est insoluble dans les dissolvants neutres et l'acide acétique concentré et bouillant. Chauffée sous pression avec de l'eau ou avec de l'acide chlorhydrique étendu, elle se dissout en se changeant en hémiélastine et élastinpeptone.

La pepsine, en présence de l'acide chlorhydrique, la convertit dans les mêmes produits solubles.

Avec la potasse concentrée bouillante, elle se dissout également, en se dédoublant.

Elle a donné à l'analyse élémentaire :

Carbone	54,7
Hydrogène	7,2
Azote	16,4

Productions épidermiques. — Les diverses productions épidermiques (épiderme, ongles, cheveux, laine, corne, plumes, etc.) paraissent formées d'une seule et même substance ou au moins de substances très voisines par leur composition, comme cela résulte de leur analyse élémentaire, dont celle de la laine peut nous servir de type :

Carbone	50,6
Hydrogène	7,0
Azote	17,7
Soufre	0,9 à 3 p. 100

La proportion de soufre est assez variable, mais les autres éléments sont à peu près constants.

Ce soufre est faiblement combiné et se sépare aisément à l'état de sulfure sous l'influence des alcalis.

La kératine est insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, les acides étendus et l'acide acétique. Elle se dissout facilement à chaud dans les alcalis caustiques.

Elle se dissout également à 200° dans l'hydrate de baryte et subit un dédoublement analogue à celui de l'albumine, en donnant des termes de même espèce : ammoniaque, acide carbonique, acide oxalique, tyrosine, leucine et homologues, leucéines.

La laine et les cheveux ont donné pour 100 :

Azote ammoniacal	5,3 (près du tiers de l'azote total)
Carbonate de baryte	20,3
Oxalate de baryte	20,4

Le résidu fixe présente à peu près la composition de celui que donne l'albumine ; il se compose des mêmes principes : acides amidés $C^nH^{2n+1}AzO^2$ (leucine jusqu'à l'alanine, tyrosine) ; acides amidés $C^nH^{2n-1}AzO^2$ ou leucéines.

Matières protéiques diverses.

Mucine. — On donne ce nom au principe mucilagineux sécrété par certaines glandes, telles que les glandes salivaires ; il se trouve en

abondance dans les tissus des invertébrés et aussi dans certains tissus des vertébrés (tissu cellulaire embryonnaire, matière agglutinative du tissu cellulaire). Nous avons vu plus haut que les cartilages doivent probablement être envisagés comme un mélange d'osseine et de mucine.

La mucine se prépare le mieux en épuisant par l'eau bouillante, sur un filtre en feutre, des escargots broyés en pulpe avec du verre et en continuant les lavages tant que le liquide précipite par un excès d'acide acétique.

Les précipités fournis par l'acide acétique sont réunis sur un filtre et dégraissés à l'éther. On purifie le produit en le dissolvant dans l'eau de chaux étendue et en précipitant de nouveau par l'acide acétique. On peut aussi séparer la mucine de la bile de bœuf filtrée, en y ajoutant peu à peu de l'acide acétique, tout en agitant avec une baguette en verre, à laquelle elle adhère. Après lavage à l'eau aiguisée d'acide acétique, puis à l'eau pure, on redissout le produit dans une lessive de carbonate de soude à 2 pour 100 et on reprécipite après filtration par l'acide acétique.

La mucine est insoluble dans l'eau, dans laquelle elle se gonfle fortement, en donnant un liquide mucilagineux. Elle est insoluble dans l'alcool, l'acide acétique et les acides minéraux étendus; très soluble dans les alcalis caustiques étendus et les hydrates des terres alcalines.

Les analyses qui ont été faites de ce produit extrait de diverses manières, par divers auteurs, ont donné des résultats peu concordants :

Carbone	48.9 à [illegible]
Hydrogène	[illegible] à [illegible]
Azote	8.5 à 14.1

CHAPITRE II

SANG. — LYMPHE. — CHYLE. — LIQUIDES SÉREUX.

Nous examinerons successivement la composition et les particularités chimiques des principaux liquides et tissus de l'économie animale.

Les liquides se laissent ranger en plusieurs catégories :

1° Le sang, qui occupe une place à part et que l'on peut envisager comme le lien matériel entre les diverses parties de l'organisme, leur amenant d'une part les éléments nutritifs et l'oxygène dont ils ont besoin pour leur développement ou pour l'entretien de leur intégrité, leur enlevant d'autre part les produits de désassimilation, résidus devenus inutiles et même nuisibles, pour les conduire aux glandes et organes chargés de leur élimination.

2° La lymphe et le chyle, dont le rôle à certains points de vue est analogue à celui du sang, bien que beaucoup plus restreint et moins multiple.

3° Les liquides séreux, qui lubrifient l'intérieur des poches séreuses et permettent les déplacements des organes, sans frottements trop sensibles.

4° Les sécrétions élaborées par des glandes spéciales, et dont la fonction est nettement marquée ; telles sont : le lait, formé par les glandes mammaires et destiné à la nutrition des nouveau-nés ; la salive, le suc gastrique, le suc pancréatique, le suc intestinal, élaborés par les glandes salivaires de la bouche et les glandes réparties dans la muqueuse stomacale et la muqueuse intestinale, par le pancréas, et qui servent à l'élaboration des aliments ou à la digestion.

5° Les liquides excrémentitiels destinés à être rejetés au dehors : urine sécrétée par les reins ; sueur sécrétée par les glandes sudoripares.

6° La bile, élaborée par le foie, peut être envisagée comme un liquide excrémentitiel. Elle joue cependant un rôle dans les phénomènes digestifs et à ce point de vue elle occupe une place à part.

7° Les liquides interstitiels qui baignent les organes élémentaires dont se composent les organes complexes et que nous examinerons en même temps que ces organes.

Sang.

Le sang n'est pas à proprement parler un liquide ou une solution de divers principes dans l'eau, mais plutôt une masse fluide, formée d'éléments figurés solides, tenus en suspension et nageant au sein d'un liquide visqueux, le plasma.

Les éléments figurés sont :

1° Les globules rouges ou hématies ;

2° Les globules blancs ;

3° Les granulations hématiques.

Quant au plasma, nous avons vu plus haut que, peu de temps après que le sang est soustrait à l'organisme, il se partage en fibrine concrète formée aux dépens de la matière fibrinogène modifiée sous l'influence d'un ferment soluble, et en sérum. Ce dernier représente une solution complexe de diverses matières albuminoïdes : sérine, paraglobuline, et de diverses matières extractives organiques, ainsi que de matières minérales.

Le sérum tient en outre en dissolution physique des gaz : oxygène, azote, acide carbonique.

La matière colorante des globules rouges retient de l'oxygène fixé chimiquement.

La composition du sang n'est pas constante : elle varie non seulement d'un animal à l'autre, mais encore suivant le point de la circulation où il est prélevé.

Ces variations peuvent porter sur les proportions relatives des diverses parties qui le constituent, et aussi sur leur nature. C'est ainsi que nous avons déjà signalé des différences dans les propriétés des fibrines et des hémoglobines selon l'espèce animale.

La masse totale du sang contenu dans un animal dépend évidemment de sa grosseur ; aussi évalue-t-on généralement cette masse par rapport à l'unité de poids de l'animal. Comprise ainsi, elle varie d'une espèce et d'une individualité à l'autre et, pour une même individualité, avec son état physiologique et pathologique. Sans entrer dans plus de détails sur ce point, nous nous contenterons d'indiquer le principe des méthodes pouvant servir à établir cette donnée. Dans un poids p de sang extrait par saignée de l'organisme, on dose un des principes qu'il contient, soit qu'il s'y trouve naturellement, ou ait été introduit artificiellement ; par exemple l'hémoglobine, au moyen du spectrophotomètre.

Soit h la dose trouvée. On injecte ensuite par l'aorte de l'animal une solution de sel marin à 0,5 pour 100, en continuant l'injection jusqu'à ce que le liquide sortant par une veine soit incolore.

On mesure le volume total du liquide écoulé et on y dose l'hémoglobine. Si h' représente la nouvelle dose trouvée, on aura pour le poids total du sang :

$$S = p \times \frac{h + h'}{h}.$$

Le sang se présente sous la forme d'un liquide opaque, d'un rouge plus ou moins vif ou foncé, suivant la proportion d'oxygène fixée à l'hémoglobine, d'une odeur et d'une saveur spéciales, variant avec l'espèce, d'une densité comprise entre 1,050 et 1,075 ; sa réaction est alcaline.

1000 grammes de sang humain renferment en moyenne, d'après Becquerel et Rodier :

Eau	781,6
Globules secs	155,0
Matières albuminoïdes	70,0
Fibrine	2,5
Matières grasses	1,6
Matières extractives et sels solubles	8,4
Phosphates terreux	0,55
Fer	0,55

Suivant les mêmes auteurs, les globules humides sont au plasma dans le rapport de 369,8 à 630,2.

Les globules humides contiennent de 60 à 67 pour 100 d'eau et 40 à 33 pour 100 de matériaux solides.

On a proposé diverses méthodes permettant d'évaluer le rapport des globules humides au plasma. Pour établir le rapport entre le plasma et les globules, il faut connaître un principe immédiat, organique ou minéral, n'appartenant qu'à l'une ou à l'autre des deux fractions qui composent le sang (plasma, globules). On avait cru les trouver dans le chlore et le sodium (chlorure de sodium), qui à première vue paraissent n'exister que dans le plasma. Au moyen d'analyses convenablement dirigées et dans les détails desquelles nous n'entrerons pas, Bunge a démontré que les globules contiennent réellement une certaine proportion de chlore, à l'état de chlorure de potassium ; que dans le sang de porc et de cheval le sodium est la propriété exclusive du plasma, mais qu'il n'en est plus tout à fait de même dans le sang humain et dans le sang de chien. A défaut de principe naturel de cet ordre, on a introduit dans le sang des corps solubles que l'on admet, un peu arbitrairement peut-être, n'entrer en solution que dans le plasma. Parmi les procédés

fondés sur ce principe, nous nous contenterons de décrire ceux de M. Bouchard et de M. A. Gautier.

Méthode de M. Bouchard. — Dans deux capsules tarées d'avance on recueille des poids égaux de sang, 15 à 20 grammes. Dans l'une, le sang est mélangé à 10 grammes d'eau sucrée d'une densité égale à 1,026, qui ne dissout pas sensiblement les globules ; après coagulation spontanée, on prélève dans chaque capsule 4 grammes de sérum, que l'on dilue avec de l'eau acidulée à l'acide acétique et que l'on coagule à 100°, pour doser l'albumine.

Si nous représentons par a et b les quantités d'albumine correspondant à 1 gramme de sérum, par x la quantité totale de sérum, on a pour l'albumine totale de 15 grammes de sang

$$ax \quad \text{et} \quad b(x+10)$$

et l'on peut poser $ax = b(x+10)$, d'où

$$x = \frac{b \times 10}{a-b}.$$

Si, d'autre part, on dose directement la fibrine correspondant à un poids connu du même sang, la somme du sérum et de la fibrine retranchée du poids total du sang donnera le poids des globules humides.

Méthode de M. A. Gautier. — Une solution de chlorure de calcium retarde assez la coagulation spontanée du sang pour qu'on puisse séparer par filtration les globules du plasma.

En dosant le chlorure de calcium contenu dans le plasma filtré et celui qui reste dans les globules retenus sur le filtre, on peut, par une simple proportion, calculer la quantité de plasma mécaniquement adhérente aux globules. Ce plasma, retranché du poids brut des globules humides, donne la valeur exacte des globules. Cette méthode suppose que la dose de chlorure de calcium absorbée par les globules eux-mêmes est insignifiante et négligeable, ce qui ne nous semble pas absolument établi.

Quant au dosage du chlorure de calcium, il est aisé. Le liquide étendu ou la solution aqueuse des globules sont coagulés par la chaleur, on filtre et on dose la chaux au moyen de l'oxalate d'ammoniaque.

Pour opérer, on mélange 20 centimètres cubes de sang issu de la veine à 4 centimètres cubes d'une solution contenant pour 100 grammes 10 grammes de chlorure de calcium et 20 grammes de sel marin. Après vingt-quatre heures de repos à basse température, on filtre sur un filtre mouillé avec une solution de sel marin à 10 pour 100. On pèse le

plasma filtré. Le poids de ce plasma, plus celui interposé et calculé d'après la méthode précédente, étant retranché du poids total du sang étendu d'eau chargée de chlorure de calcium, donne le poids des globules humides.

En desséchant le plasma filtré et les globules restés sur le filtre et en tenant compte de la part du résidu sec correspondant au plasma mécaniquement retenu, on trouve la proportion des globules secs.

Globules rouges. — Les globules rouges ont la forme de disques circulaires chez la plupart des mammifères, quelquefois ovales (chameau, lama, alpaca, oiseaux, poissons). Les contours en sont nets. Les centres des deux faces sont légèrement excavés et offrent une demi-transparence. Le diamètre moyen est chez l'homme de $0^{mm},007$ et varie de $0^{mm},004$ à $0^{mm},008$.

Ce sont des cellules; cependant on ne peut observer le noyau que sur les globules des poissons et des batraciens. 1 millimètre cube de sang normal contient environ 4500000 globules.

La densité des globules est comprise entre 1,089 et 1,105.

L'existence d'une membrane enveloppante est restée longtemps douteuse et, d'après leur manière d'être, on a été amené à envisager les globules comme formés d'une masse de substance gélatineuse imprégnée d'hémoglobine. Si l'on traite les globules frais par de l'alcool à 25 pour 100, puis aussitôt après par une solution alcoolique de rosaniline, on les voit nettement terminés par un double contour dont on aperçoit même quelquefois les déchirures multiples.

L'acide chlorhydrique très étendu liquéfie le contenu des globules et l'on voit alors le noyau, s'il y en a, tomber, vers la partie la plus déclive de la cellule réduite à l'état de vésicule pleine de liquide.

1000 grammes de sang contiennent en moyenne une quantité de globules secs variant avec l'espèce de 70 à 150 :

Homme	137
Chien	126
Bœuf	125
Mouton	102
Oiseaux	140-150
Grenouille	70

Un animal adulte contient toujours plus de globules que l'animal jeune.

Composition des globules rouges. — En moyenne, 1000 grammes de globules humides contiennent 356 grammes de parties solides (homme) et 643 grammes d'eau. D'après Denis, le poids des globules secs multiplié par 2,7 à 2,8 (par 3 suivant Lehmann) donne le poids des globules humides.

Composition des globules rouges d'après Bunge. — **1000 parties globules humides contiennent :**

	Porc.	Cheval.	Bœuf.
Eau	632.1	608.9	599.9
Matières solides	367.7	391.1	400.1
Hémiglobine	261.0	—	280,5
Matières albuminoïdes	86.1	—	107.5
Autres principes organiques	12.0	—	7.5
Principes minéraux	8.9	—	4,8
K^2O	5.545	4.92	0,747
Na^2O	—	—	2.023
CaO	—	—	—
MgO	0.158	—	0,017
Fe^2O^3	—	—	—
Cl	1.504	1.93	1,635
Ph^2O^5	2,067	—	0,703

M. Rollett est parvenu à démontrer dans les globules la présence d'une masse gélatineuse, espèce de trame organique indépendante de la matière colorante qu'elle emprisonne. Il a donné à cette masse le nom de *stroma*. Pour atteindre le but, on laisse tomber goutte à goutte du sang défibriné sur le fond d'une capsule en platine, fortement refroidie au moyen d'un mélange réfrigérant. On s'arrange de façon que la congélation de chaque goutte soit instantanée et précède la chute de la suivante. Sous l'influence de la congélation, le globule se contracte et expulse la matière colorante. En laissant le sang se liquéfier à nouveau, il offrira une apparence très distincte de celle qu'il avait avant la congélation.

L'hémoglobine ayant passé dans le plasma et s'y étant dissoute, le sang a perdu sa couleur rouge caractéristique et son opacité; il est devenu transparent et au microscope on peut y observer les globules décolorés, ayant gardé leur forme et nageant au sein d'un liquide rouge transparent.

Les stromas paraissent en grande partie formés de globuline.

Les alcalis et les acides très dilués, les sels biliaires les dissolvent partiellement.

Denis prépare la globuline qui forme la base incolore des globules rouges, en procédant de la manière suivante : Le sang défibriné, de préférence du sang de poulet, est mélangé à son volume d'une solution de sel marin à 10 pour 100. Après quelques heures d'agitation suivies de repos, les globules se sont agglutinés et réunis en une masse emplastique, qu'on lave par portions, d'abord avec de l'eau salée, puis avec de l'eau pure; le résidu est rapidement égoutté sur des plaques poreuses.

La globuline se présente sous forme de granulations. Elle est insoluble dans l'eau pure, et devient visqueuse et filante dans l'eau salée, mais sans se dissoudre.

Lorsqu'on étend le liquide visqueux salé avec de l'eau pure, la globuline se contracte de nouveau.

L'alcool contracte et coagule la globuline visqueuse et lui fait perdre, au bout d'un certain temps de contact, la propriété de se gonfler avec l'eau salée.

Par l'ébullition avec l'eau, la globuline visqueuse se coagule; une partie reste en solution et offre des caractères voisins de ceux de la caséine.

Suivant Struve, lorsqu'on dissout les globules sanguins dans l'eau, les stromas se gonflent fortement, deviennent hyalins et disparaissent. On empêche ce gonflement en recevant le sang qui s'écoule en filet mince dans de l'eau saturée d'acide carbonique et constamment traversée par un courant d'acide carbonique. Le dépôt qui se forme est lavé par décantation avec de l'eau de Seltz. On obtient ainsi une masse volumineuse, incolore, composée des stromas des globules un peu gonflés et des globules blancs. En agitant avec de l'éther, les stromas se gonflent et, devenant plus légers que l'eau, se réunissent en couche intermédiaire entre la couche aqueuse et l'éther, tout en gardant leur forme, qui est reconnaissable au microscope après élimination de l'éther par un courant d'acide carbonique.

L'extrait éthéré contient de la cholestérine, de la lécithine et de l'acide cérébrique, qu'on enlève à l'éther, en agitant la solution éthérée avec une solution étendue de carbonate de soude et en précipitant ensuite par l'acide sulfurique étendu. Cet acide fond à 100°, rougit le tournesol, se dissout dans l'ammoniaque et réduit la liqueur de Fehling. Il laisse une cendre phosphorée.

Les stromas épuisés par l'éther se dissolvent dans l'ammoniaque caustique étendue, en se transformant d'abord en gelée. En étendant de beaucoup d'eau la solution ammoniacale, on sépare un précipité gélatineux, puis, par addition d'acide acétique, on sépare une nouvelle matière protéique, enfin par coagulation au moyen de la chaleur, et ensuite par le tannin, on peut constater la présence de deux autres substances albuminoïdes. Struve donne à ces quatre corps extraits des stromas les noms de caséine α, caséine β, albumine, peptone.

Wooldridge isole les stromas des globules en procédant de la manière suivante. Le sang frais défibriné est soumis à l'action de la force centrifuge, après addition d'une solution de sel à 2 pour 100. L'opération est répétée jusqu'à élimination de tout le sérum. La masse des globules est dissoute dans 5 à 6 volumes d'eau additionnée d'un peu d'éther, afin de clarifier le tout. Les leucocytes (globules blancs) ne subissent pas grande modification et peuvent être isolés par un turbinage prolongé. On ajoute goutte à goutte au liquide une solution à 1 pour 100 de sulfate de sodium, jusqu'à ce qu'il ait repris l'aspect opaque du sang normal.

ı peut alors réunir sur un filtre les stromas contractés. On lave à l'eau stillée. Les stromas préparés par cette méthode se dissolvent entièrement dans l'acide chlorhydrique à 0,2 pour 100 lorsqu'ils sont frais. ils ont été conservés quelque temps sous l'eau, la solubilité dans acide chlorhydrique n'est plus que partielle; il reste alors un corps nalogue à la nucléine.

Les stromas cèdent à l'éther de la cholestérine exempte de graisse et le lécithine. Après épuisement par l'éther, on enlève la lécithine par m traitement à l'alcool. La solution alcoolique est évaporée à 40° et le résidu est traité par l'alcool absolu chaud, qui dissout la lécithine en laissant de l'hématine insoluble.

Après évaporation de l'alcool, la lécithine reste sous la forme d'une masse cireuse jaune.

Les stromas ainsi purifiés sont traités par une solution de sel marin à 5 pour 100 qui dissout de la paraglobuline précipitable au moyen d'un excès de sel marin. Après tous ces traitements, il reste un corps facilement soluble dans l'acide chlorhydrique étendu et dans les alcalis, corps que la pepsine dédouble en peptone et en une substance sulfurophosphorée paraissant identique avec la nucléine de Miescher.

Outre la globuline et l'hémoglobine, qui forment la partie des globules la plus importante comme masse, ceux-ci renferment, mais en proportions faibles, de la lécithine ou protagon, des graisses, de la cholestérine et des sels minéraux.

Suivant C. Schmidt, 1000 grammes de globules humides contiennent :

Sulfate de potassium	0,132 à 0,157	
Chlorure de potassium	3,679 à 3,414	
Phosphate tribasique de potassium	2,343 à 2,108	
Chlorure de sodium		
Phosphate tribasique de sodium	0,633	
— — de calcium	0,094	
— — de magnésium	0,060	
Potasse		0,857
Soude	0,341 à 2,205	

La quantité de fer contenue dans 1000 grammes de sang, fer qui ntre dans la composition de l'hémoglobine, varie avec l'espèce animale : 0gr,0425 (grenouille) à 0gr,0537 (homme) et 0gr,0595 (porc).

Matière colorante du sang. — Nous avons étudié plus haut au oint de vue chimique les principales propriétés de l'hémoglobine.

L'hémoglobine cristallisée et oxydée ou oxyhémoglobine, connue ussi sous le nom de *cristaux du sang*, peut être obtenue par diverses éthodes, dont nous donnerons le résumé ici :

1° Le sang est abandonné à lui-même jusqu'à la fin de la coagulaon spontanée. On décante le *sérum* ; le caillot est broyé. On sépare la

fibrine au moyen d'un filtre en toile, en étendant la masse de une fois et demie son volume d'eau, puis on dirige dans le liquide filtré un courant d'oxygène pendant une demi-heure, et ensuite un courant d'acide carbonique durant 10 à 15 minutes. Au bout de 2 heures de repos, il se sépare une quantité notable de cristaux, si l'on a fait usage de sang de cochon d'Inde, de rat ou de souris. Pour le sang de chien, il est nécessaire d'ajouter un peu d'alcool avant et pendant le passage des gaz.

Il suffit de faire passer pendant longtemps (quelques heures) de l'air privé d'acide carbonique dans du sang de chien défibriné pour obtenir un dépôt notable de cristaux, même à la température de 35 à 38°. Les cristaux formés ne sont pas purs.

2° Rollett reçoit le sang frais défibriné dans un creuset de platine placé dans un mélange réfrigérant. Après une demi-heure on laisse la masse congelée se liquéfier lentement et on verse le liquide dans des vases plats en verre, en en couvrant le fond d'une couche de 15 millimètres, et on abandonne à cristallisation dans un endroit frais. Avec le sang de cobaye, d'écureuil, de chat, de chien, on obtient des cristaux au bout d'une heure au plus. Avec le sang humain et celui de lapin on réussit plus difficilement. Le sang de porc et de grenouille doit être soumis à des congélations répétées, si l'on veut amener la cristallisation.

Ce procédé ne fournit pas l'hémoglobine pure, mais il est commode si l'on ne veut que comparer la forme cristalline et les propriétés optiques des cristaux de diverses origines.

3° Bötticher soumet l'animal vivant à l'action du chloroforme, puis il injecte dans la veine une quantité notable d'eau froide et aussitôt provoque la mort par l'intervention d'un excès de chloroforme.

Le sang retiré du cœur et des vaisseaux est additionné de son volume d'eau, abandonné dans un endroit froid, et enfin additionné d'alcool. Il ne tarde pas à se prendre en une masse de cristaux.

4° Suivant Kühn et Théry, on reçoit dans un vase cylindrique étroit 600 centimètres cubes de sang de cheval et on refroidit aussitôt à une température voisine de zéro. Les globules rouges se précipitent en premier; puis viennent les globules blancs, surmontés d'une couche de plasma clair; on décante celle-ci, ainsi que les globules blancs. La masse inférieure, composée des globules rouges enveloppés de plasma, est additionnée d'une solution à 0,5 pour 100 de bile de bœuf cristallisée (sels biliaires). On laisse le produit se coaguler spontanément; la fibrine qui se sépare emprisonne et retient les globules non dissous. La solution transparente, contenant la majeure partie de la matière colorante dissoute et offrant une couleur rouge foncé, est mélangée avec soin à de l'alcool à 90 pour 100 contenant un peu d'acide acétique; on ajoute de

l'alcool jusqu'à ce que le précipité formé d'abord se soit redissous. Après quelques heures tout le liquide se prend en une masse de cristaux qu'on recueille sur filtre et qu'on lave d'abord avec de l'alcool étendu et finalement avec de l'eau à zéro.

On peut aussi employer le procédé suivant : 100 centimètres cubes de sang de chien sont abandonnés à coagulation dans un vase plat. On décante le sérum et on divise le caillot en y incorporant 50 centimètres cubes d'eau ; après 24 heures on filtre sur une toile et on lave avec 10 centimètres cubes d'eau. Le liquide filtré est mélangé avec 2 centimètres cubes d'une solution de 1 partie de bile cristallisée dans 3 parties d'eau ; on filtre, opération qui exige beaucoup de temps. A 100 centimètres cubes du liquide filtré on ajoute 20 centimètres cubes d'alcool à 90 pour 100. Le tout se prend en une masse cristalline, qu'on lave avec un mélange de 4 parties d'eau et de 1 partie d'alcool, puis enfin avec de l'eau à zéro.

5° On mélange du sang de chien défibriné avec son volume d'eau distillée ; à 4 volumes de ce liquide on ajoute 1 volume d'alcool ; on maintient le tout à zéro pendant 24 heures et on filtre les cristaux. Ceux-ci sont redissous dans aussi peu d'eau tiède (35°) que possible ; on refroidit la solution à 0° et on ajoute 4/10 d'alcool froid ou à — 20°. Le liquide se reprend en cristaux après 24 heures.

Ce dernier procédé fournit l'hémoglobine la plus pure, mais il ne réussit bien qu'en hiver.

6° On reçoit le sang dans une capsule plate et on abandonne à coagulation dans un endroit frais pendant 24 heures ; on sépare le sérum et les globules blancs. Le caillot est découpé en petites tranches, qu'on lave avec de l'eau froide. Le cruor est congelé, broyé et lavé sur un filtre en papier avec de l'eau froide, tant que le liquide filtré fournit un précipité notable avec le bichlorure de mercure. On lave ensuite avec de l'eau tiède (40°) et on recueille le liquide filtré dans un vase cylindrique entouré de glace pilée. On y incorpore peu à peu, en remuant, de l'alcool, en s'arrêtant au moment où il se produirait un précipité persistant. Il se sépare beaucoup de cristaux, qu'on lave avec de l'eau à 0°, contenant au début un peu d'alcool, jusqu'à ce que le liquide ne précipite plus par le bichlorure de mercure et par l'acétate tribasique de plomb.

Au besoin on peut faire recristalliser en dissolvant les cristaux lavés dans l'eau tiède (40°) et en refroidissant.

Avec le sang de cheval il est plus commode de défibriner et de laisser les globules se déposer. Le dépôt est ensuite traité de la même façon.

Le tableau suivant résume les propriétés distinctives des hémoglobines de diverses origines.

NATURE DU SANG.	FORME CRISTALLINE.	SYSTÈME CRISTALLIN.	SOLUBILITÉ.	APTITU PLUS OU MOIN A LA CRISTALLIS
Sang humain.	Rectangles allongés, rhombes et prismes à 4 pans. Angle aigu du rhombe 54°6'.	Rhombique.	Grande à chaud, faible à froid.	Cristallise di
Sang de singe (cynocéphale).	Tables rhombiques.	Rhombique.	Assez soluble.	Cristallise di
Sang de chauve-souris.	Lames minces à angle très aigu.	Rhombique.	Assez soluble.	Cristallise di
Sang de chat.	Prismes à 4 pans tronqués par 1 ou 2 faces obliques.	Rhombique.	Très soluble à chaud, peu soluble à froid.	Cristallise fac
Sang de lion, de renard, de jaguar.	Prismes à 4 pans avec 2 faces obliques.	Rhombique.	Très soluble à chaud, peu soluble à froid.	Cristallise fa
Sang de chien.	Prismes à 4 pans avec 1 face oblique ou normale.	Rhombique.	Soluble à chaud, peu soluble à froid.	Cristallise fac
Sang de cobaye.	Tétraèdre (sphénoïde) régulier en apparence.	Rhombique.	Peu soluble.	Cristallise tri ment.
Sang d'écureuil.	Lames à 6 faces. Prismes à 6 faces groupés en rosettes.	Hexagonal.	Très peu soluble.	Cristallise tr ment.
Sang de souris.	Lames ou aiguilles à 6 faces.	Hexagonal.	Très soluble.	Cristallise as ment.
Sang de rat.	Prismes.	Hexagonal.	Peu soluble.	Cristallise tr ment.
Sang de lapin.	Prismes et rhombes allongés.	Rhombique.	Très soluble.	Cristallise d
Sang de cheval.	Lames rhombiques ou prismes à 4 pans.	Rhombique.	Soluble.	Cristallise ai
Sang de bœuf	Prismes ou aiguilles avec double face terminale.	Rhombique.	Soluble.	Cristallise d
Sang de mouton.	Prismes.	Rhombique.	Soluble.	Cristallise d
Sang de porc.	Prismes.	Rhombique.	Assez soluble.	Cristallise tr lement.
Sang de corbeau.	Prismes et lames rhombiques.	Rhombique.	Peu soluble.	Cristallise fa
Sang de pigeon.	Sphénoïde.	Rhombique.	Peu soluble à froid, très soluble à chaud.	Cristallise d
Sang de grenouille.	Prismes.	Rhombique.	Peu soluble à froid, soluble à chaud.	Cristallise d

L'oxyhémoglobine des écureuils cristallise en lames hex appartenant au système hexagonal à un axe. Ces lames se refor recristallisation, même dans le sérum d'autres animaux ou en

du stroma dissous d'autres espèces de sang. Par des cristallisations répétées on a pu cependant convertir les cristaux hexagonaux en aiguilles rhombiques et en tétraèdres. Un mélange de sang de rat et de sang de cobaye donne des cristaux rhombiques ayant l'habitus hexagonal.

L'hémoglobine est un élément important et dont le dosage intervient dans une foule de questions biologiques. Sa proportion, plus ou moins forte, influe d'une manière sérieuse sur l'une des fonctions capitales du sang, la fonction respiratoire.

On a proposé divers procédés de dosage. M. E. Lambling les a soumis à une sévère critique expérimentale.

Le fer entrant comme élément constant dans la composition de la matière colorante et la proportion en étant relativement stable, ce métal ne se trouvant de plus dans aucun autre principe immédiat du sang, on peut doser l'hémoglobine en déterminant le fer contenu dans un poids connu du sang. Le procédé exige toujours une incinération préalable; les cendres ferrugineuses sont ensuite traitées en vue d'une détermination du fer par liqueur titrée (permanganate), soit en vue d'une pesée du fer à l'état de peroxyde. Cette méthode n'est guère applicable dans des recherches cliniques ou physiologiques, à cause du temps qu'elle exige et de la quantité assez grande de liquide qu'elle met en œuvre; elle est du reste exacte et les différences pour 100 de sang n'ont pas dépassé $0^{gr},31$ d'hémoglobine. Elle peut servir de contrôle.

Parmi les nombreuses méthodes proposées, signalons seulement d'abord : les méthodes de Welcker, Hayem, Quincke, Worm-Müller, consistant soit à compter les globules et à admettre un rapport constant entre le nombre des globules et la quantité d'hémoglobine, soit à comparer le pouvoir colorant du sang à celui d'un sang normal; la méthode de Bronzeit, fondée sur la transformation de l'hémoglobine en hématine; la méthode de Lesser, fondée sur la mesure de la largeur des bandes d'absorption; la méthode de Quinquaud, fondée sur le titrage de l'hémoglobine avec une solution de chlore; la méthode de Montegasse, fondée sur la comparaison de la transparence du sang pour la lumière d'une bougie avec celle de verres bleus; la méthode de Bizzozéros, qui mesure l'épaisseur de la couche sous laquelle le sang étendu d'eau salée devient non transparent ou qui compare le pouvoir colorant du sang étendu à celui d'un mélange de 4 centimètres cubes d'eau légèrement alcaline, de $0^{cc},4$ de sang de lapin et de 2 centimètres cubes de solution chaude de gélatine, liquide dont on dessèche sur un porte-objet 20 millimètres cubes; la méthode de Preyer, consistant à déterminer dans un lactoscope de Donné l'épaisseur de la couche limite de sang dilué qui fait apparaître la raie verte ou qui la fait disparaître. Ces diverses mé-

thodes laissent plus ou moins à désirer au point de vue de la précision.

On peut recommander plus spécialement :

1° La méthode colorimétrique ;

2° La spectrophotométrie ;

3° La méthode fondée sur le pouvoir absorbant pour l'oxygène.

La méthode colorimétrique, proposée par Hoppe-Seyler, exige l'emploi d'une solution normale d'hémoglobine difficile à préparer. On a cherché à remplacer celle-ci par le picrocarmin (Malassez, Rajensky), qui s'altère trop vite. Il vaut mieux faire usage de verres colorés. Jolyet et Laffont se servent d'une lame colorée équivalant à une couche de $0^{cc},5$ de sang de bœuf étendu de 24 volumes d'eau ; Lambling fait usage de deux verres superposés, l'un rouge-jaunâtre, l'autre ayant la teinte de groseille, système équivalant à une épaisseur de $0^{cc},4$ ou $0^{cc},5$ d'un sang étendu 40 fois. Pour s'en servir, on le mouille superficiellement.

L'éclairage des deux fentes du colorimètre Laurent-Dubosq est donné par une flamme fixe de gaz dont la lumière traverse une lame dépolie. Le sang à examiner est additionné d'une goutte d'ammoniaque et étendu à 40 ou 50 volumes.

Un appareil qui exige 2 centimètres cubes de sang donne, dans diverses déterminations, des quantités d'hémoglobine variant de 9,81 à 10,01 pour 100 de sang.

Le récipient peut être diminué au point de n'exiger que $0^{cc},05$ de sang ; il a donné des doses variant de 8,61 à 9,26 pour une autre espèce de sang que celle de la 1re expérience.

Suivant les résultats de Lambling il y a proportionnalité entre les doses fournies au colorimètre et la capacité respiratoire, même quand on compare des sangs de diverses espèces ; la proportionnalité cesse d'exister dans certains états pathologiques : empoisonnement par l'oxyde de carbone, le chlorate de potasse.

La méthode spectrophotométrique se recommande à cause de la quantité minime de sang nécessaire pour son exécution ($0^{cc},03$ à $0^{cc},05$) ; mais elle demande beaucoup de soin et de précision dans l'exécution.

Un volume de sang défibriné égal à m^{cc} est amené par dilution au volume V. La solution est agitée au contact de l'air : on détermine au moyen du spectrophotomètre de Vierordt[1] le coefficient d'extinction de

1. La méthode photométrique de Vierordt pour mesurer les intensités de la lumière colorée consiste en ceci : On regarde au spectroscope le spectre fourni par une lampe à pétrole et on projette sur ce spectre l'image d'une fente horizontale réfléchie sur la face de sortie du prisme. Le spectre est ainsi coupé en deux dans toute sa longueur par une ligne blanche. La fente est éclairée par une seconde lampe à pétrole, dont on affaiblit l'intensité par des verres noirs, de pouvoirs absorbants connus, jusqu'à ce que la ligne blanche disparaisse successivement dans chaque couleur ou région du spectre. L'intensité de la lumière émanée de la fente est alors égale à celle de la couleur dans laquelle l'image de cette fente disparaît.

la solution diluée pour une région convenablement choisie du spectre, par exemple pour la région D32E à D54E. Soit E le coefficient trouvé. La quantité d'oxyhémoglobine contenue dans 100 centimètres cubes de sang est donnée par la formule

$$\text{Oxyhémoglobine} = \frac{E \cdot A \cdot V}{m},$$

dans laquelle A est le rapport d'absorption de l'hémoglobine pour la lumière de la région envisagée. Ce rapport constitue une donnée expérimentale qui doit être établie une fois pour toutes avec précision. Pour la région occupée par la première bande d'absorption du spectre de l'hémoglobine il a été trouvé égal à 0.001448 (Lambling).

Cette méthode spectrophotométrique permet de doser simultanément dans une solution les quantités d'hémoglobine et d'oxyhémoglobine, ou encore d'hémoglobine oxycarbonique et d'oxyhémoglobine qu'elle contient.

A cet effet on détermine les coefficients d'extinction de la solution, E et E', pour deux régions du spectre convenablement choisies. Les doses centésimales d'hémoglobine et d'oxyhémoglobine sont calculées au moyen des deux formules :

$$\text{Hémoglobine réduite} = \frac{A_r A'_r (E' A'_o - E A_o)}{A'_o A_r - A_o A'_r},$$

$$\text{Oxyhémoglobine} = \frac{A_o A'_o (E A_r - E' A'_r)}{A'_o A_r - A_o A'_r}.$$

A_r et A'_r sont les rapports d'absorption de l'hémoglobine pour l'une et l'autre région du spectre ;

Pour mesurer l'absorption au moyen du spectroscope, Vierordt divise en deux parties la fente de l'appareil : la partie inférieure est fixe, la partie supérieure est formée par deux lames qui peuvent être rapprochées au moyen d'une vis micrométrique. On fait tomber sur celle-ci la lumière directe d'une source et sur l'autre la lumière affaiblie par son passage à travers le milieu transparent que l'on étudie (solution d'oxyhémoglobine). On voit alors deux spectres superposés, qu'on ramène à l'égalité d'intensité dans la partie visée en fermant plus ou moins la fente qui reçoit la lumière directe. Les intensités des deux lumières sont en raison inverse des largeurs des fentes qui fournissent des spectres égaux. On facilite l'opération par l'emploi de verres enfumés, qui jouissent de la propriété d'affaiblir également toutes les parties du spectre.

Otto a modifié l'appareil spectrophotométrique de Vierordt. La moitié de la fente du spectroscope est éclairée par de la lumière polarisée, l'autre moitié par de la lumière non polarisée. Outre les prismes de dispersion, le système présente un nicol susceptible d'être tourné. Si certaines parties des deux spectres sont d'intensité inégale, par suite de l'absorption de certains rayons de la lumière non polarisée par le milieu liquide qu'elle traverse, on ramène l'égalité en tournant le nicol. L'angle de rotation permet de calculer le coefficient d'extinction.

A, et A', sont les rapports d'absorption de l'oxyhémoglobine pour ces mêmes régions.

D'après les déterminations de Hüfner, les constantes A de ces formules sont :

$$A_r = 0.001550 \qquad A_o = 0,001091 \qquad \frac{A_o}{A'_o} = 1,35.$$
$$A'_r = 0.001000 \qquad A'_o = 0.001331 \text{ [1]}$$

D'après Vierordt, si l'on tourne le dos à une fenêtre, en laissant la lumière solaire ou la lumière diffuse du jour tomber sur les doigts de la main, on peut avec un simple spectroscope à vision directe observer les bandes d'absorption de l'oxyhémoglobine. En entourant ensuite les premières phalanges des doigts d'un lien en caoutchouc serré, on verra apparaître au bout de peu de temps le spectre de l'hémoglobine réduite.

La lumière réfléchie permet donc d'observer le spectre de l'hémoglobine sur l'homme vivant.

Vierordt a constaté que du sang de bœuf étendu de 700 fois son volume d'eau et ne contenant plus que 0.00002 d'hémoglobine, laisse voir le spectre de l'oxyhémoglobine sous une couche de 1 centimètre, en employant la lumière diffuse du jour ou celle d'une lampe à pétrole, lumière observée par réflexion. Par transmission le phénomène est moins marqué.

Le même savant a reconnu qu'il fallait de 40 à 300 secondes de compression des phalanges pour faire apparaître le spectre de l'hémoglobine réduite. Cette donnée peut servir à mesurer la rapidité de consommation de l'oxygène dans les tissus. Par des observations faites sur lui-même à diverses heures du jour et dans diverses conditions physiologiques, il a trouvé des résultats assez intéressants. La rapidité de la consommation de l'oxygène est, dans la seconde colonne du tableau ci-joint, exprimée en nombre de secondes nécessaires après compression des phalanges pour faire apparaître le spectre de l'hémoglobine réduite.

Heures du jour.	Secondes.	Observations.
6h 45m matin	245	Immédiatement après le lever.
7h 20m à 7h 30m matin	222	Après la toilette.
8h matin	155	20 à 30m après le déjeuner.
9h —	153	
10h —	145	
11h —	146	
Midi	160	

1. A'_o est déterminé directement.

A_o est calculé d'après l'équation $A_o = \frac{E'_o \cdot A'_o}{E_o}$.

$$A_r = \frac{E'_o\, A'_o}{E_r}; \quad A'_r = \frac{E'_o \cdot A'_o}{E'_r}.$$

Heures du jour.	Secondes.	Observations.
1h soir	130	Peu après le dîner.
2h —	84	
3h —	87	
4h —	118	
5h —	132	
6h —	137	
7h à 7h 48m	145	
9h soir	96	Après souper, à 8 heures.

Le fait de parler longtemps active la consommation de l'oxygène. Ainsi, à 10 heures du matin, immédiatement après avoir fait son cours, Vierordt trouvait 103 secondes, tandis qu'à la même heure, les jours sans leçons, il trouvait 145 secondes.

A 2h 43m, peu avant la marche, il trouvait 105 secondes; de 2h 47m à 3h 45m, après une montée prolongée, il trouvait 60 secondes.

Durant le repos, après la montée, le nombre remontait à 102 secondes.

De petites indispositions (tête lourde, sommeil agité, digestion difficile) augmentent aussi la consommation.

Des inspirations profondes et répétées l'entravent; un arrêt respiratoire de 20 à 30 secondes l'active.

Avec respiration normale on a trouvé 167 secondes; après arrêt de 20 à 30 secondes on n'a plus que 96 secondes. Chez les individus jeunes la consommation est plus active.

Méthodes fondées sur la détermination de la capacité respiratoire. — En admettant que la dose d'oxygène fixée d'une manière instable par un volume connu de sang est proportionnelle à la quantité d'hémoglobine qu'il renferme, l'oxymétrie peut servir à établir le rapport de richesse en hémoglobine de divers sangs; ou, si l'on connaît exactement le volume d'oxygène fixé par 1 gramme d'hémoglobine, elle conduit à la dose réelle de ce corps.

Hüfner a mesuré le volume d'oxygène (mesuré à 0° et à 1 mètre de pression) fixé par 1 gramme d'hémoglobine[1]. Il a trouvé $a = 1^{cc},20$.

Pour mesurer la capacité respiratoire d'un sang, on l'agite à l'air pendant 15 minutes, on élimine par la force centrifuge les bulles d'air émulsionnées, puis on dose l'oxygène faiblement combiné, soit en évacuant les gaz au moyen de la pompe à mercure, soit au moyen du procédé de

1. k étant le volume d'oxygène réduit à 0° et à 1 mètre de pression absorbé par un volume connu de sang,
h la dose de matière colorante,
p la pression sous laquelle se fait l'absorption,
a une constante égale au volume d'oxygène fixé par l'unité de poids de matière colorante,
b le volume, variable avec la pression, dissous physiquement dans le liquide,

on a

$$k = ah + bp.$$

titrage oxymétrique de MM. Schützenberger et Risler, fondé sur l'emploi de l'hydrosulfite. Lambling a comparé par de nombreuses expériences de précision la valeur relative des deux procédés : avec la pompe, la quantité d'oxygène trouvée est toujours inférieure à celle que donne le titrage oxymétrique ($18^{cc},7$ à $20^{cc},2$, au lieu de $24^{cc},15$ à $24^{cc},77$ d'oxygène pour 100 de sang). La différence est due à ce que pendant l'évacuation par la pompe une fraction de l'oxygène se fixe d'une manière stable sur les principes du sang, tandis que l'indigo réduit par l'hydrosulfite saisit brusquement l'oxygène et l'utilise aussitôt en transformant l'oxyhémoglobine en hémoglobine.

D'après Lambling, 1 gramme d'hémoglobine fixe

$1^{cc},44$ d'oxygène mesuré par la pompe,
$1^{cc},98$ — — par l'hydrosulfite.

La valeur théorique serait de $1,6738^{cc}$ [1].

La méthode de titrage oxymétrique n'exige que quelques centimètres cubes (2 à 3) de sang défibriné, que l'on sature d'oxygène et que l'on introduit dans le flacon de l'appareil de dosage de l'oxygène décrit au tome I, page 414.

Pour rendre plus sensible le moment où l'indigo réoxydé par l'oxygène du sang est complètement réduit par la solution étendue et titrée d'hydrosulfite de soude, il est bon d'introduire dans l'appareil, en même temps que le carmin d'indigo, un lait de kaolin blanc pour détruire la transparence [2].

1. Le tableau suivant donne les quantités d'hémoglobine déterminées d'après diverses méthodes et contenues dans 100 centimètres cubes de sang de bœuf.

MÉTHODE FONDÉE SUR LE DOSAGE DU FER.	MÉTHODE OXYMÉTRIQUE DE SCHÜTZENBERGER ET RISLER.	MÉTHODE PREYER.	MÉTHODE COLORIMÉTRIQUE DE DUBOSQ.	SPECTRO-PHOTOMÈTRE DE VIERORDT.
13,94	14,20	14,30	14,02	13,84
13,78	13,40	13.00	13,24	13,41
13,77	13,49	13,00	13,45	13,93
11,92	12,67	11,46	12,27	11,84
8,93	8,83	7,86	8,92	8,88

2. On introduit dans le flacon tritubulé servant au titrage : 1° 50 centimètres cubes de solution d'indigo préparée avec 20 grammes de carmin par litre ; 2° 50 centimètres cubes de lait de kaolin à 10 pour 100 ; 3° 250 centimètres cubes d'eau tiède à 50°. On décolore par l'hydrosulfite ; on chasse l'air du flacon par un courant rapide d'hydrogène, et quand ce résultat est obtenu, on amène le contenu du flacon à la neutralité oxymétrique, en ajoutant soit un peu

M. Malassez a fait des recherches sur la richesse en hémoglobine des lobules ou sur le rapport qui existe dans divers cas entre le nombre es globules et la teneur du sang en hémoglobine. Suivant Welcker et Norm-Müller, ce rapport est constant chez l'animal sain, bien que les ermes du rapport puissent varier entre certaines limites d'un individu à l'autre.

Chez 6 hommes sains on a trouvé : par millimètre cube, 4 000 000 à 4 600 000 globules, et 0,125 à 0,134 milligrammes d'hémoglobine.

En moyenne un globule renferme de 27,77 à 31,90 ou 29,99 millionièmes de millionième de gramme (μμgr.).

Dans certains cas pathologiques (chlorose, anémie, carcinose), le nombre des globules peut tomber à 1 520 000, le poids de l'hémoglobine à 0^{milligr},024, et pour le globule à 10,50 μμgr.

L'espèce animale influe beaucoup sur la composition du sang, comme le montre le tableau suivant :

Espèce.	Nombre des globules par millim. cube.	Hémoglobine en milligrammes par millim. cube.	Hémoglobine d'un globule en millionièmes de millionième de gramme (μμgr.).
Cobaye	4 284 000	0,092	21,61
Lapin mâle	4 540 000	0,096	21,14
Canard	2 300 000	0,130	56,52
Jeune pigeon	2 950 000	0,154	52,21
Poule	2 540 000	0,123	48,36
Rana fusca	3 710 000	0,086	216,54
Anguille muræna	1 626 000	0,091	55,98
Testudo mauritanica	6 600 000	0,106	160,60

	Volume des globules d'après Welcker en millièmes de millimètre cube (μ cub.).	Hémoglobine en μμgr. (μμ cub.).
Homme	72	0,416
Pigeon	125	0,416
Rana fusca	629	0,543

Le sang des herbivores contient moins d'hémoglobine que celui des carnivores.

Le sang de lapin en renferme en moyenne	8,4	pour 100
Le sang de chien en contient —	13,8	—

d'hydrosulfite, soit du carmin d'indigo. Le liquide doit être jaune clair et bleuir par l'addition de la moindre trace d'oxygène. A ce moment on fait couler dans le flacon 2 à 5 centimètres cubes de sang et on mesure le volume d'hydrosulfite nécessaire pour détruire le bleu. On répète la même opération en laissant couler dans le flacon 20 ou 25 centimètres cubes d'indigo et en réduisant à nouveau, ce qui donne la valeur de l'hydrosulfite employé par rapport à la solution de carmin, et cela dans les conditions mêmes de l'expérience. Il suffit de déterminer une fois pour toutes la valeur oxymétrique de l'indigo, en mesurant le volume de cette solution, qui équivaut (au point de vue de la décoloration) au volume d'hydrosulfite nécessaire pour décolorer 10 centimètres cubes d'une solution de sulfate de cuivre ammoniacal contenant 4^{gr},46 de sulfate de cuivre pur par litre et représentant, pour 10 centimètres cubes, 1 centimètre cube d'oxygène. Il ne faut cependant pas perdre de vue que les solutions de carmin d'indigo se détruisent à la longue. Cette constante doit donc être vérifiée de temps à autre.

Le sang des adultes est plus riche en hémoglobine que celui des animaux très jeunes. Ainsi :

Un bœuf de 7 ans a donné pour 100 de sang :	
Hémoglobine	12,1
Un veau a donné pour 100 de sang :	
Hémoglobine	8,7 à 9,0
Le chien adulte donne :	
Hémoglobine	12,0 à 13,0
Le chien à la mamelle donne :	
Hémoglobine	3,3.

Les maladies abaissent la teneur du sang en hémoglobine.

Lorsqu'on enlève du sang à un chien par saignée, la teneur en hémoglobine du liquide resté dans les vaisseaux baisse rapidement et peut atteindre une valeur qui n'est plus que les 77 centièmes de la valeur initiale. Cet effet est dû à ce que le liquide soustrait est rapidement remplacé par un afflux de lymphe. La diminution de l'hémoglobine est, en effet, proportionnelle à la dose de sang enlevée.

Poids moléculaire de l'hémoglobine. — On a beaucoup discuté dans ces dernières années sur la valeur du poids moléculaire de l'hémoglobine, qu'on est amené à considérer comme très élevé.

En admettant qu'une molécule d'hémoglobine contient un atome entier de fer et fixe une molécule d'oxygène et en prenant pour la valeur de a (volume à 0° et à 1 mètre de pression d'oxygène fixé par 1 gramme d'hémoglobine) le nombre de Hüfner $a = 1,20$, on arrive à un poids moléculaire égal à 14129 et à la formule.

$$C^{656}H^{1015}Az^{164}FeS^{3}O^{189},$$

formule qui s'accorde bien avec les résultats de l'analyse :

	Calculé.	Trouvé.
Carbone	54,02	54,00
Hydrogène	7,25	7,25
Azote	16,25	16,25
Fer	0,40	0,42
Soufre	0,68	0,63
Oxygène	21,40	21,45

On arrive à des résultats analogues en déterminant le volume d'oxyde de carbone mesuré à 0° et à 1 mètre de pression fixé par l'hémoglobine. Marchall a trouvé, pour 1 gramme d'hémoglobine, $1^{cc},205$ d'oxyde de carbone pour le sang de chien.

Le poids moléculaire de l'hémoglobine oxycarbonique du chien serait 14127 et la formule

$$C^{657}H^{1015}Az^{164}FeS^{3}O^{190}.$$

D'après Külz, l'hémoglobine du sang de porc aurait un poids moléculaire moins élevé, égal à 13559, et la formule serait

$$\mathrm{C}^{610}\mathrm{H}^{1005}\mathrm{Az}^{156}\mathrm{S}^{3}\mathrm{Fe}\,\mathrm{O}^{180}.$$

Quand on cherche à substituer l'oxyde de carbone à l'oxygène dans l'oxyhémoglobine, on ne retrouve jamais la totalité de l'oxygène fixé : une fraction est utilisée à des oxydations; aussi ne peut-on pas établir directement le rapport de O à CO. Pour tourner la difficulté, on sature le sang avec de l'oxyde de carbone et on déplace CO par AzO (bioxyde d'azote). Le dosage de l'hémoglobine oxycarbonique dans une solution est effectué par la méthode spectrophotométrique avec les constantes

$$A_{co}=0{,}00113,\quad A'_{co}=0{,}001000,$$

déterminées pour les espaces du spectre D32E à D53E et D63E à D84E, pour lesquels on a

$$A_o=0{,}00133,\quad A'_o=0{,}00100,$$

d'où

$$\text{Oxyhémoglobine}=\frac{A_oA'_o(EA_{co}-E'A'_{co})}{A'_oA_{co}-A_oA'_{co}},$$

$$\text{Hémoglobine oxycarbonique}=\frac{A_{co}A'_{co}(E'A'_o-EA_o)}{A'_{co}A_{co}-A_oA'_{co}}\,[1].$$

Bohr a mesuré les quantités d'oxygène absorbées par l'hémoglobine, à la température de 15°, avec des solutions contenant 2, 4 et 9 pour 100 de matière colorante, à des pressions variant de 2^{mm} à $485^{mm},9$. Il a observé que le volume d'oxygène mesuré à 0° et à 760^{mm} de pression fixé par 1 gramme d'hémoglobine augmente très rapidement avec la pression de 0^{mm} à 10^{mm}; de 10^{mm} à 60^{mm} l'augmentation est moins rapide et à partir de 60^{mm} elle n'est plus que très lente sans devenir nulle.

A pressions égales, l'absorption est d'autant moins grande que la solution est plus concentrée.

Avec une solution à 2 pour 100, 1 gramme d'hémoglobine absorbe :

à 2^{mm}	de pression	$0^{cc},528$
à $7^{mm},64$	—	$1^{cc},106$
à $12^{mm},16$	—	$1^{cc},257$
à $157^{mm},5$	—	$1^{cc},523$
à $308^{mm},24$	—	$1^{cc},556$

1. On peut découvrir et même doser de petites quantités d'oxyde de carbone dans l'air en agitant le gaz avec une solution de sang, que l'on soumet ensuite à l'examen spectrophotomé-

Zinoffsky, en se fondant sur des dosages précis de fer et de soufre effectués avec de l'hémoglobine très pure, a trouvé que le rapport entre le fer et le soufre était de 1 atome de fer pour 2 atomes de soufre, et que la formule doit être d'après cela

$$\text{Є}^{712}H^{1130}Az^{214}S^{2}Fe\Theta^{245};$$

on a trouvé

$$\text{Є}=51,15;\quad H=6,76;\quad Az=17,94;\quad S=0,3899;$$
$$Fe=0,335;\quad \Theta=23,425^{1}.$$

Strassburg et Setschenow avaient cru observer que l'oxyhémoglobine du sang de cheval fixe moins d'oxygène que celle du sang de chien. Comme, d'un autre côté, l'oxyhémoglobine du cheval est, d'après Kossel, plus riche en fer que celle du chien, il en résultait que le pouvoir absorbant pour l'oxygène n'est pas proportionnel à la teneur en fer.

Hüfner a repris la question en opérant avec des cristaux de sang de cheval purifiés par trois cristallisations et séchés à 115° dans l'hydrogène, cristaux donnant à l'analyse élémentaire des nombres répondant à la formule $\text{Є}^{550}H^{852}Az^{149}S^{2}Fe\Theta^{149}$ (poids moléculaire égal à 12042. $\text{Є}=54,4$; $H=7,2$; $Az=17,61$; $S=0,65$; $Fe=0,47$; $\Theta=19,6$). La solubilité était donnée par les nombres suivants :

à 1°	100 centimètres cubes d'eau en dissolvent			2gr,614
à 20°	—	—	—	14gr,375

En déplaçant l'oxygène par l'oxyde de carbone et ce dernier gaz par

trique. Cette méthode n'est sûre que si la solution de sang est très diluée et si l'oxyde de carbone est en quantité suffisante pour saturer l'hémoglobine, autrement la raie de l'hémoglobine réduite trouble l'observation des raies de l'hémoglobine oxycarbonique.

1. D'après Zinoffsky, le lavage par l'eau salée du dépôt des globules rouges, pour enlever le sérum, lavage prescrit par Hoppe-Seyler, est inutile et même dangereux, chaque nouveau dépôt exigeant de 3 à 5 jours. On mélange le dépôt des globules avec 3 fois son volume d'eau tiède à 35°; l'hémoglobine entre en dissolution ; les stromas restent non dissous, mais on ne peut les éliminer par filtration, et ils adhèrent avec persistance aux cristaux d'hémoglobine. Pour éviter cet inconvénient, il est nécessaire de dissoudre les stromas, soit en ajoutant un peu d'ammoniaque au liquide chaud, ammoniaque qu'on neutralise ensuite exactement par l'acide chlorhydrique dilué, soit en ajoutant de l'éther : 30 centimètres cubes d'éther suffisent pour dissoudre les stromas de 9 litres de solution. La solution est refroidie à 0°, additionnée du quart de son volume d'alcool absolu et abandonnée pendant 72 heures à basse température.

Les cristaux déposés sont lavés par décantation avec un mélange de 1 volume d'alcool absolu et 4 volumes d'eau préalablement refroidie à 0°. On redissout dans 3 volumes d'eau à 35°, on filtre et on rajoute de l'alcool froid pour faire recristalliser. Deux cristallisations du produit brut suffisent. Les cristaux purifiés sont séchés dans le vide à 18-20° pendant 8 à 10 heures. Ainsi obtenue, l'hémoglobine se dissout entièrement dans l'eau en donnant une liqueur limpide et la solution offre le spectre pur [illegible] et ne précipite pas par le sous-acétate de plomb, ce qui prouve l'absen[illegible]

bioxyde d'azote, il a trouvé que 1 gramme d'hémoglobine de cheval e $1^{cc},31$ d'oxyde de carbone ou d'oxygène. La matière colorante du ng de cheval ne fait donc pas exception à la règle.

Suivant Preyer, l'hémoglobine cyanhydrique de Hoppe-Seyler ne serait l'un mélange d'oxyhémoglobine et d'hémoglobine réduite.

L'hémoglobine peut servir de réactif très sensible pour l'oxygène bre.

Hoppe-Seyler a constaté que les deux raies de l'oxyhémoglobine deiennent nettement visibles lorsque le gaz essayé contient au moins ,20 pour 100 d'oxygène, à une pression de $0^{m},0015$.

L'hémoglobine résiste à la putréfaction et aux ferments pancréatiques; l en est de même de l'hémoglobine oxycarbonique.

En conservant le sang en tube scellé il devient noir; mais, agité ensuite au contact de l'air, il fixe de nouveau autant d'oxygène qu'au début, en devenant rutilant. Cette expérience ne réussit plus si le sang est abandonné à lui-même en vase ouvert ou mal bouché.

Transformation de l'oxyhémoglobine en métahémoglobine. — Hoppe-Seyler a donné le nom de *métahémoglobine* à une modification de l'oxyhémoglobine qui se forme lorsque celle-ci reste quelque temps en contact avec l'air en solution aqueuse, alcaline ou acide. On l'obtient également par l'action des cristaux de ferricyanure de potassium sur l'oxyhémoglobine en solution aqueuse. La métahémoglobine est soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et l'éther. Les solutions aqueuses offrent un spectre d'absorption spécial, caractérisé par une raie située entre C et D, plus près de C que de D, raie qui disparaît par une forte dilution ou par addition d'alcali.

Les auteurs qui se sont occupés de la question de la métahémoglobine ne sont pas tout à fait d'accord entre eux, surtout en ce qui touche la nature de cette modification et ses relations avec l'oxyhémoglobine. Nous résumerons rapidement les principaux travaux publiés sur cette question.

Hüfner a obtenu la métahémoglobine du sang de chien à l'état de cristaux. A cet effet, il ajoute à 1 litre d'une solution tiède et saturée d'oxyhémoglobine 3 à 4 centimètres cubes d'une solution concentrée de ferricyanure de potassium. Après agitation et refroidissement du liquide à 0°, il ajoute 1/4 de son volume d'alcool et place le tout dans un mélange réfrigérant. Après 24 à 48 heures, le liquide est pris en une masse feutrée de cristaux bruns en aiguilles. Le rapport des constantes d'absorption $\frac{A}{A'} = 1,17$ pour une solution faiblement alcaline est le même que pour la métahémoglobine du porc.

La combinaison de bioxyde d'azote et de métahémoglobine, corps que.

pour abréger, nous désignerons dorénavant par le symbole *métah.* en réservant celui de *oxyh.* à l'oxyhémoglobine, donne le rapport des constantes $\frac{A}{A'} = 1,047$.

On peut préparer de la même façon la métah. du sang de cheval.

Jöderholm procède de la façon suivante : Le sang de chien est abandonné à coagulation dans un endroit frais. Après 24 heures, le tourteau séparé du sérum est congelé et découpé en menus fragments, que l'on place sur un filtre sec et qu'on lave à l'eau distillée refroidie à 0°, jusqu'à ce que le liquide filtré ne précipite plus notablement par le bichlorure de mercure. On dissout ensuite la matière colorante dans l'eau à 35-40° et on agite la solution avec des cristaux de ferricyanure de potassium, en en ajoutant assez pour que l'examen spectroscopique ne révèle plus la présence de l'oxyhémoglobine. On verse alors dans le liquide 1/6 de son volume d'alcool fort et l'on refroidit dans un mélange réfrigérant. Les cristaux sont lavés par décantation avec un mélange de 1 volume d'alcool et de 4 à 5 volumes d'eau. On obtient ainsi de longs prismes fusiformes, doués de la double réfraction, dont la solution présente 4 bandes ou raies d'absorption. Les cristaux de métah. sont moins solubles dans l'eau que ceux d'oxyh. et plus stables. Lorsqu'on soumet la métah. à la réduction, on voit apparaître 2 raies occupant la place de la raie de l'oxyhémoglobine, et dont on constate aussi la production en oxydant l'hémoglobine réduite au moyen du ferricyanure. Jöderholm conclut de là que la méth. est un peroxyde d'hémoglobine.

Les 4 raies d'absorption de la métah. correspondent aux longueurs d'onde suivantes :

Raie I dans le rouge	=	631
Raies II et III dans le vert	=	580 et 539
Raie IV —	=	500 environ

Par la réduction des solutions de métah. la raie I disparaît ; les raies II et III deviennent plus marquées; le spectre ressemble alors à celui de l'oxyhémoglobine.

Une solution de métah. offrant les 4 raies prend peu à peu une couleur rouge sous l'influence d'un courant prolongé d'hydrogène ; elle offre alors le caractère spectroscopique des solutions alcalines de métah. le liquide agité au contact de l'air brunit sensiblement et laisse reparaître les 4 raies. De même une solution faiblement alcaline de métah ne contenant pas plus de 0,02 pour 100 de carbonate de soude laisse apparaître les 4 raies lorsqu'on l'agite à l'air.

Ces faits peuvent recevoir diverses interprétations : on peut suppose

que la métah. à 4 raies est un peu plus riche en oxygène que celle qui ne donne que 3 raies, ou que la métah. cristallisée à 4 raies retient de l'acide carbonique ou un acide volatil fourni par l'alcool et que l'hydrogène élimine.

Jöderholm soutient l'opinion que la métah. est plus riche en oxygène que l'oxyhémoglobine. Hoppe-Seyler au contraire la considère comme moins riche en oxygène ; enfin Hüfner et Külz, ainsi que Otto, admettent qu'elle renferme autant d'oxygène que l'oxyh., mais que cet oxygène est plus solidement fixé.

Preyer ne considère la métah. que comme un mélange d'hématine, d'oxyh. et d'hémoglobine réduite, en proportions variables.

Saarbach appuie l'idée de Jöderholm, d'après laquelle la métah. serait un peroxyde. En effet, si l'on fait agir des réducteurs très dilués sur la métah. à l'abri de l'air, on peut constater au spectroscope la formation successive d'oxyhémoglobine, puis d'hémoglobine réduite.

L'oxyhémoglobine du porc se change aisément en métah. pendant les opérations de recristallisation. La métah. formée se sépare en magma cristallin lorsqu'on ajoute de l'alcool à la solution et que l'on refroidit au-dessous de 0°. On peut la faire recristalliser en dissolvant dans l'eau tiède, en ajoutant 1/4 de volume d'alcool et en refroidissant à nouveau ; mais il vaut de toute façon mieux ajouter un petit cristal de ferricyanure à une solution d'oxyh. et continuer comme il est dit plus haut.

La métah. du porc est moins soluble que l'oxyh. A zéro 100^{cc} d'eau dissolvent 5^{gr},85.

Voici la composition élémentaire comparée de l'oxyh. du chien et du porc et de la métah. du porc :

	Oxyh. porc.	Métah. porc.	Oxyh. chien.
Carbone	54,17	53,99	54,00
Hydrogène	7,38	7,13	7,25
Azote	16,23	16,19	16,25
Soufre	0,66	0,66	0,63
Fer	0,43	0,45	0,42
Oxygène	21,36	21,58	21,45

Les constantes d'absorption sont :

A métah. = 0,002607.
A′ métah. = 0,001990.

Suivant Hoppe-Seyler, lorsqu'on veut réduire la métah. par l'hydrure de palladium, le sulfure ammonique, on n'observe jamais la formation intermédiaire de l'oxyh., mais seulement celle de l'hémoglobine réduite.

Suivant Hüfner et Külz, les solutions de métah. ne se modifient pas dans le vide ou dans l'oxyde de carbone. Le bioxyde d'azote fait passer la nuance du brun au rouge, en donnant de l'hémoglobine bioxyazotée,

comme on peut le démontrer par la position des raies d'absorption et par la mesure des coefficients d'absorption comparativement avec le produit obtenu directement par l'action du bioxyde d'azote sur l'hémoglobine oxycarbonique.

Dans l'un des cas le rapport des coefficients d'extinction pour les positions D32E à D53E et D63E à D84E a été trouvé égal à 1,050: dans l'autre à 1,045.

Il est probable qu'une partie du bioxyde d'azote est convertie en peroxyde $Az\Theta^2$ aux dépens de l'oxygène combiné dans la métah. L'hypoazotide au contact de l'eau se change en acides azoteux et azotique; enfin l'hémoglobine s'unit à du bioxyde d'azote.

De la dose d'acide nitreux déterminée par l'urée on peut déduire la quantité d'oxygène cédée par la métah. passant à l'état d'hémoglobine.

On trouve ainsi que cette dose correspond à l'oxygène faiblement combiné à une même quantité d'oxyh.

Suivant Hüfner, une solution alcaline de métah. de sang de porc pure et cristallisée, traitée à l'abri de l'air par le sulfure ammonique, se change en solution d'hémoglobine réduite, sans qu'on puisse saisir le passage intermédiaire à l'état d'oxyhémoglobine.

D'autre part, l'hémoglobine réduite, traitée par une solution de chlorate de potasse privée d'oxygène libre et dissous, fournit de la métah. sans accuser le passage à l'état d'oxyh.

Pour décider la question d'une façon plus précise, les auteurs ont soumis à l'épuisement par la pompe à mercure une solution d'oxyhémoglobine de richesse connue en interrompant l'épuisement à moitié chemin, laissant le liquide abandonné à lui-même pendant quelque temps à 30°, afin de provoquer la transformation partielle de l'oxyh. en métah. On achève l'épuisement de l'oxygène, on ramène le liquide au volume primitif; on agite au contact de l'air et on dose spectrophotométriquement l'oxyh. et la métah. au moyen des constantes de Hüfner et Otto.

La dose d'oxygène enlevée correspond-elle à celle de l'oxyhémoglobine trouvée, on devra en conclure que la métah. renferme autant d'oxygène que l'oxyh. C'est ce cas qui est réalisé par l'expérience. La métah. contient donc autant d'oxygène qu'un poids égal d'oxyh. ; mais cet oxygène est plus solidement combiné.

La transformation de l'oxyh. en métah. peut être effectuée par d'autres agents chimiques que le ferricyanure; tels sont le permanganate à 0,025 pour 100, le chlorate de potasse à 5 pour 100, l'iodure de potassium ioduré à 0,05 d'iode et 1,0 d'iodure de potassium par litre.

Les mêmes agents convertissent également l'hémoglobine oxycarbonique en métah.; mais la modification exige plus de temps et d'oxydant.

D'après MM. Jolyet et Regnard, l'inhalation du nitrite d'amyle fonce

le sang et lui donne une couleur sale ; les raies de l'oxyh. s'affaiblissent et l'on voit apparaître une raie obscure dans le rouge. Ces apparences disparaissent au bout d'un certain temps ; elles sont dues à la formation de métah. Pour préparer les cristaux de métahémoglobine, on ajoute quelques gouttes de nitrite d'amyle à quelques centimètres cubes de sang défibriné et on agite. En portant ensuite la liqueur sur le porte-objet du microscope, on voit apparaître les cristaux au bout de quelques secondes ; le sang de cobaye donne ainsi des tétraèdres, les sangs d'écureuil et de rat fournissent un mélange de prismes rhombiques et de prismes à 6 pans. L'acide nitreux et le bioxyde d'azote agissent de même.

Si à du sang artériel on ajoute assez d'acide tartrique ou d'acide phosphorique pour lui communiquer une réaction légèrement acide, la dose d'oxygène éliminable par la pompe diminue et d'autant plus que la proportion d'acide est plus forte. Le même effet se produit avec les solutions d'hémoglobine pure, cristallisée. On peut expliquer ce fait par le passage de l'oxyh. à l'état de métah. qui renferme l'oxygène de l'oxyh. plus fortement combiné.

Hémoglobine réduite. — On a cru pendant longtemps que l'hémoglobine réduite ne cristallise pas. Nencki et Lieber ont préparé des cristaux de ce corps en ajoutant 25 pour 100 d'alcool à une solution d'oxyh. traversée par un courant prolongé d'hydrogène et en abandonnant le liquide à lui-même en vase clos, après y avoir introduit quelques gouttes de sang pourri, dont les bactéries éliminent les dernières traces d'oxygène contenues dans le produit.

Les cristaux ont la forme de lames ou de prismes brillants hexagonaux. Ils sont colorés en rouge-violacé et verdâtres par transparence ; ils offrent une seule raie à l'examen microspectroscopique ; ils sont biréfringents. A la température ordinaire ils tombent en déliquescence et s'oxydent rapidement à l'air.

Du sang, quelle que soit son origine, étendu ou non, étant conservé à la température ordinaire en tube scellé jusqu'à putréfaction, donne naissance à des dépôts ou à des agrégats de cristaux, qui apparaissent surtout sur les parois qui ne sont pas baignées par le liquide devenu rouge-pourpre. Ces cristaux, examinés au spectroscope, offrent les raies caractéristiques de l'hémoglobine réduite. Ils ont souvent 1 millimètre de longueur.

D'après Wedi, on peut obtenir des cristaux d'hémoglobine réduite en ajoutant de l'acide pyrogallique cristallisé à la solution aqueuse d'hémoglobine préparée avec du sang frais ou même desséché d'homme, de lapin, de lièvre, de cerf, de porc et de mouton. Après 24 heures, la liqueur renferme de *beaux cristaux* d'hémoglobine réduite, qui, exami-

nés au microspectroscope, présentent les raies α et β et sont biréfringents.

Le sang de porc défibriné, additionné du tiers de son poids d'une solution alcoolique de quinoléine à 1 pour 100 et placé dans un mélange réfrigérant, donne une très belle cristallisation. Les cristaux sont déliquescents. Ils se rapprochent par leur composition, leurs caractères optiques et leur pouvoir absorbant pour l'oxygène de l'hémoglobine du chien.

Transformation de l'hémoglobine en hématine. — Sous l'influence des acides et des alcalis, l'hémoglobine subit un dédoublement profond qui la résout en albumine ou albuminoïde et en une matière colorante beaucoup plus simple dans laquelle tout le fer se trouve accumulé.

Cependant l'hématine n'est pas le produit direct ou immédiat du dédoublement; elle ne se forme que par oxydation d'un autre terme. Mais cette oxydation est si rapide, qu'il est difficile, si l'on n'emploie pas de précautions spéciales, de rendre sensible la formation du produit intermédiaire. A cet effet, et pour constater ce dernier, dans un appareil composé de 4 boules reliées les unes aux autres par des tubes barboteurs, dont les 3 premières contiennent une solution d'oxyh. et la dernière de l'alcool acidulé à l'acide sulfurique, on fait passer durant 3 à 4 heures un courant d'hydrogène pur, puis on ferme à la lampe les deux extrémités et on mélange les liquides. Il se produit un précipité, qui se décolore par l'action de la chaleur et donne un liquide rouge offrant 4 raies d'absorption. Les deux premières sont nettement séparées et situées entre C et D; une troisième, obscure, est placée entre D et E; enfin une quatrième est située de *b* à F.

Hoppe-Seyler prépare l'hématine en précipitant le sang défibriné par 3 à 4 volumes d'alcool. On filtre et on exprime. Le tourteau est broyé et mis à digérer au bain-marie avec de l'alcool contenant de l'acide sulfurique. On filtre chaud et on épuise une seconde fois par l'alcool acidé. Les liquides sont chauffés au bain-marie, additionnés de 1/6 à 1/10 d'eau et d'autant d'une solution saturée de sel, afin de convertir l'acide sulfurique en sulfate de sodium. Après avoir chauffé pendant une heure au bain-marie bouillant, on laisse refroidir, on filtre, on lave à l'eau, à l'alcool et à l'éther les cristaux d'hémine (chlorhydrate d'hématine) ainsi obtenus. Ceux-ci sont dissous dans la potasse étendue; la solution est précipitée par l'acide sulfurique dilué et le précipité est lavé à l'eau.

Le produit ainsi préparé est insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, soluble dans les alcalis étendus et dans les carbonates alcalins, difficilement soluble dans l'alcool chaud chargé d'acide sulfurique. Il se décompose sans fondre au-dessus de 180° en donnant de l'acide cyanhydrique et du *pyrrol*. Par incinération il laisse un résidu de peroxyde de fer pur.

L'acide sulfurique et l'acide acétique le dissolvent un peu à chaud.

Hoppe-Seyler donne à l'hématine amorphe une composition représentée par

$$C^{34}H^{34}Az^4FeO^5 \text{ ou par } C^{68}H^{70}Az^8Fe^2O^{10}.$$

Les cristaux d'hémine seraient

$$C^{68}H^{72}Az^8Fe^2O^{10}Cl^2.$$

Les solutions alcalines d'hématine sont vert-olive en couches minces et vues par transparence. La lumière réfléchie est d'un beau rouge. Elles absorbent la lumière violette et le jaune entre C et D, plus près de D que de C, mais il n'y a pas de raies.

La solution dans l'alcool sulfurique est brune et présente en divers points du spectre des raies plus ou moins bien limitées. L'une d'elles surtout est caractéristique ; elle est située entre C et D, plus près de C que de D.

Si l'on broie l'hématine avec de l'acide sulfurique chaud, et si, après quelques jours de repos à la température ordinaire, on verse le tout dans l'eau, le fer se trouve dans le liquide aqueux à l'état de sel d'oxydule. A aucun moment de l'expérience on n'observe de dégagement d'hydrogène. La solution dans l'acide sulfurique est rouge-pourpre et offre 2 raies, l'une avant D et l'autre entre D et E. Versée dans l'eau, elle donne un précipité floconneux brun d'hématoporphyrine, qui augmente par neutralisation du liquide.

La solution alcaline est caractérisée par une bande faible à égale distance de C et de D, par une deuxième faible entre D et E, plus près de D que de E, par une autre plus forte plus près de E que de D, et par une bande large occupant l'espace entre *b* et F.

Si l'on fait bouillir avec de la poudre de zinc une solution d'hématine dans la soude, ou si on la traite par l'amalgame de sodium, on obtient divers produits de réduction, difficiles à séparer et ne contenant pas de fer.

Tous les cristaux d'hémine, quelle que soit leur origine, ont la même forme (système mono ou triclinique) et le même angle aigu. Les angles sont égaux à 60 et à 120°.

Nencki et Lieber ont publié un travail important sur l'hématine et l'hémine. Pour obtenir ces produits, les auteurs opèrent de la façon suivante :

Le sang défibriné est mélangé à de l'eau salée et abandonné dans des vases plats pendant 24 à 48 heures. Le dépôt des globules rouges est additionné de deux fois son volume d'alcool à 90 pour 100, jusqu'à formation d'un coagulum épais, qu'on filtre après 24 heures et qu'on

laisse sécher en couches sur du papier buvard. Le produit est broyé avec le papier. La poudre est bouillie par portions de 400 grammes avec 1600 centimètres cubes d'alcool amylique. On ajoute à la liqueur bouillante 25 centimètres cubes d'acide chlorhydrique (densité = 1,12). Après 10 minutes d'ébullition on filtre chaud. Par refroidissement l'hémine cristallise en minces lamelles rhombiques ou en prismes. Après 24 heures on décante l'alcool amylique; on délaye les cristaux dans l'alcool éthylique à 90 pour 100 et on lave sur filtre à l'éther, à l'alcool et à l'eau. On fait de nouveau digérer avec de l'alcool absolu, on décante, on filtre et on sèche sur l'acide sulfurique, puis à 105°. 3 litres de sang donnent ainsi de 1,5 à 3 grammes de cristaux. Les auteurs n'ont trouvé aucune différence entre l'hémine des sangs de bœuf, de cheval, de porc et d'homme.

Ces cristaux retiennent de l'alcool amylique, qui se sépare lorsqu'on convertit l'hémine en hématine ou que l'on peut expulser vers 140°.

Nencki admet une combinaison d'hémine et d'alcool amylique, combinaison que d'après ses analyses il représente par la formule

$$(C^{32}H^{30}Az^4FeO^5.HCl)^4C^5H^{12}O.$$

Il est aussi possible que l'alcool amylique ne soit qu'inclus dans les cristaux.

En dissolvant les cristaux d'hémine dans une lessive étendue de soude et en précipitant par l'acide chlorhydrique étendu, on obtient l'hématine, qu'on lave à l'eau, à l'alcool et qu'on sèche à 110°.

Nencki représente la composition de l'hématine par la formule

$$C^{32}H^{32}Az^4FeO^4.$$

Il considère l'hémine cristallisée comme le chlorhydrate d'un corps $C^{32}H^{30}Az^4FeO^5$ qui serait l'anhydride de l'hématine. On aurait

$$C^{32}H^{30}Az^4FeO^5.HCl + NaOH = ClNa + C^{32}H^{32}Az^4FeO^4.$$

Suivant Nencki, l'acide sulfurique concentré enlève le fer de l'hématine; il y aurait en même temps fixation d'oxygène. L'hématoporphyrinede Hoppe-Seyler n'aurait pas la composition que lui attribue ce dernier. On la prépare le mieux en dissolvant les cristaux d'hémine dans l'acide sulfurique. La solution est précipitée par l'eau; le dépôt lavé est dissous dans la soude étendue; la solution est précipitée par l'acide chlorhydrique. Le produit ainsi obtenu renfermait : carbone 69,55, hydrogène 6,17, azote 9,89, nombres conduisant à la formule $C^{32}H^{32}Az^4O^5$. On aurait donc

$$\underset{\text{Hématine.}}{C^{32}H^{32}Az^4FeO^4} + SO^4H^2 + O^2 = C^{32}H^{32}Az^4O^5 + SO^4Fe + H^2O.$$

A l'abri de l'air, l'acide sulfurique concentré convertirait l'hématine en hématoline insoluble dans les acides et dans les alcalis.

Les réducteurs donnent avec l'hématine des produits nombreux et variés. Nencki a particulièrement étudié l'action de l'étain et de l'acide chlorhydrique. On dissout 5 grammes de cristaux d'hémine dans 1 litre d'alcool à 90 pour 100 et l'on fait bouillir pendant 4 heures avec 100 centimètres cubes d'acide chlorhydrique concentré et de l'étain, dans un ballon muni d'un reflux. Le liquide filtré est concentré au bain-marie à une douce chaleur au tiers de son volume. Après 5 à 10 heures de repos, il se sépare une matière colorante brun-rouge, formée de grains homogènes indistinctement cristallins. Le produit nouveau est insoluble dans l'ammoniaque et les alcalis fixes, peu soluble dans l'acide chlorhydrique étendu, soluble en brun dans l'alcool. La solution alcoolique chauffée avec de l'acide chlorhydrique étendu, puis neutralisée par l'ammoniaque et évaporée au bain-marie, donne un résidu qu'on reprend par l'alcool. La nouvelle solution alcoolique évaporée laisse une poudre foncée, à reflets verts, dont la composition est représentée par la formule $C^{32}H^{38}Az^4O^5$ (hexahydro-hématoporphyrine). Celle-ci, bouillie avec de la potasse alcoolique, se change en un produit soluble dans les alcalis, assez semblable à l'urobiline, l'une des matières colorantes de la bile.

Par une ébullition prolongée avec l'étain et l'acide chlorhydrique les solutions d'hémine se décolorent, en donnant des produits volatils à odeur de pyridine.

L'hématine ne donne ni leucine, ni tyrosine, par l'action de l'acide sulfurique étendu et bouillant, comme on l'avait annoncé. Par fusion avec la potasse elle donne du pyrrol. L'acide azotique et le permanganate l'oxydent profondément.

Nencki représente la transformation de l'hématine en matières colorantes biliaires par les équations :

$$C^{32}H^{32}Az^4FeO^4 + 2H^2O - Fe = \underset{\text{Bilirubine.}}{C^{32}H^{36}Az^4O^6},$$

$$\underset{\text{Bilirubine.}}{C^{32}H^{36}Az^4O^6} + H^2O + H^2 = \underset{\text{Urobiline.}}{C^{32}H^{40}Az^4O^7}.$$

Hoppe-Seyler conteste la valeur des résultats obtenus par Nencki, et notamment les relations de transformation de l'hématine en matières colorantes biliaires.

Suivant M. P. Cazeneuve, si l'on ajoute 1 à 2 gouttes d'hydrosulfite de soude à une solution ammoniacale d'hématine, celle-ci prend une teinte rouge semblable à celle des solutions d'oxyhémoglobine. A la

place de la raie de l'hématine, on observe deux raies occupant une autre position. Le liquide agité avec de l'air reprend les propriétés optiques de l'hématine si on ne laisse pas l'hydrosulfite agir trop longtemps.

Les cristaux d'hémine sont solubles dans 100 parties d'acide acétique cristallisable bouillant et restent dissous après refroidissement. 1 partie d'hémine se dissout dans 7 parties d'anhydride acétique bouillant sans qu'il y ait élimination d'acide chlorhydrique.

D'après Schalfejew, on peut préparer facilement les cristaux d'hémine en ajoutant à 1 volume de sang défibriné et passé à travers un linge 4 volumes d'acide acétique cristallisable à 80°. On laisse refroidir à 55-60° et on chauffe de nouveau à 80°. Les cristaux qui se précipitent par refroidissement sont séparés de l'eau mère après 12 heures de repos. On lave par décantation avec 5 à 6 volumes d'eau, puis on filtre avec de l'eau, de l'alcool et de l'éther; ils appartiennent au système triclinique.

D'après une opinion généralement admise, les acides transforment l'hémoglobine en acihématine, tandis qu'avec les alcalis on obtient de l'alcalihématine. Ces deux combinaisons peuvent être converties l'une dans l'autre par l'intervention d'un excès d'alcali ou d'un excès d'acide. L'hématoporphyrine non ferrugineuse serait au contraire impropre à régénérer l'aci ou l'alcalihématine. Preyer pense, au contraire, qu'il n'existe pas d'acihématine ferrugineuse. On trouverait, d'après lui, dans les liqueurs acides, une combinaison exempte de fer, l'hématoïne, qui, après neutralisation de l'acide par les alcalis, s'emparerait du fer en se changeant en hématine.

Nencki soutient que l'hématoïne de Preyer n'est qu'un mélange d'hématine et d'hématoporphyrine. Une solution d'hématine dans l'éther acétique étant agitée avec de l'ammoniaque fournit une solution aqueuse ammoniacale d'hématoporphyrine et une solution alcaline d'hématine dans l'éther acétique. Les solutions neutres d'hématoporphyrine dans l'éther acétique offrent le spectre de l'hématoïne moins la raie de l'hématine, avec ou sans addition d'acide acétique.

Suivant Nencki, l'oxyhémoglobine du sang de cheval purifiée par deux recristallisations, lavée longtemps à l'alcool à 25 pour 100, débarrassée de l'eau mère par un repos sur du papier à filtre et mise en contact pendant 16 heures avec 5 volumes d'alcool à 95 pour 100, à la température de 8°, fournit une cristallisation abondante en prismes rhombiques homogènes, de la couleur de l'hémoglobine. Ces cristaux sont insolubles dans l'eau, l'alcool et l'éther; leur poudre est rouge brique, à aspect soyeux; ils perdent 1,88 pour 100 d'eau à 115-120°

Ils ont donné à l'analyse :

Carbone	54,91 à 54,70
Hydrogène	6,97 à 7,04
Azote	17,04 à 17,08
Soufre	0,68
Fer	0,468
Oxygène	19,86

Ils ont donc la composition de l'oxyhémoglobine du sang de cheval telle que l'ont établie Kossel et Otto, et représentent une modification isomère ou polymère de ce dernier corps. Nencki lui donne le nom de *parahémoglobine*. Ce corps se dissout dans les lessives alcalines étendues en donnant des liqueurs brun-rouge, offrant une raie d'absorption dans le rouge. Les acides en précipitent des flocons bruns amorphes. Les acides minéraux étendus décomposent la parahémoglobine. Ce corps se conserve longtemps sans altération dans l'alcool ammoniacal et peut être bouilli sans transformation avec de l'alcool acide. La parahémoglobine cristallise en prismes courts et épais, du système quadratique, biréfringents, offrant les raies d'absorption de l'oxyhémoglobine. Les alcalis aqueux et les acides la dédoublent lentement en hématine et en albumine. Dans cette réaction, l'oxygène de l'air et les éléments de l'eau interviennent. On peut faire recristalliser la parahémoglobine dans l'alcool absolu saturé d'ammoniaque, en évitant l'accès de l'air et de l'humidité. La solution alcoolique ammoniacale présente une raie d'absorption entre D et E ; après plusieurs mois elle prend une nuance bleue et offre alors deux raies analogues à celles de l'oxyhémoglobine et de l'hémoglobine oxycarbonique, mais déplacées vers la région violette du spectre. Hoppe-Seyler a contesté les résultats obtenus par Nencki.

Suivant Struve, les cristaux du sang fraîchement préparés, mis en contact avec un excès d'alcool, prennent une teinte plus foncée sans changer de forme ; ils deviennent ainsi entièrement insolubles dans l'eau et dans l'alcool. Ces cristaux insolubles se décolorent sous l'influence de l'alcool ammoniacal, du chlore ou de l'acide sulfurique, sans changer de forme. Struve admet d'après cela que les cristaux d'hémoglobine sont constitués par une substance albuminoïde incolore, teintée par une proportion constante de matière colorante. Il appuie cette opinion sur le poids moléculaire énorme que l'on est amené à attribuer à l'hémoglobine, si on l'envisage comme un principe immédiat défini.

On doit à Struve quelques autres observations, que nous résumons pour compléter l'état de nos connaissances touchant les matières colorantes du sang. L'auteur épuise à plusieurs reprises le sang de bœuf ou le sang de cheval défibrinés, par de l'alcool à 70 ou 80 pour

100. Les solutions sont distillées pour chasser l'alcool. Le résidu aqueux de cette distillation est agité avec de l'éther, qui enlève de la cholestérine, de la lécithine, de la cérébrine, des glycérides et de la matière colorante. Le résidu aqueux, légèrement alcalin et fortement coloré, offrant le spectre de l'hématine alcaline, est traité à chaud par un acide (acides acétique, chlorhydrique, sulfurique). On obtient ainsi un précipité de pigment sous forme de flocons bruns, facilement solubles dans les alcalis caustiques, l'ammoniaque, les carbonates alcalins et qui ne se laissent pas transformer en cristaux d'hémine.

Le résidu du traitement alcoolique est épuisé par l'alcool ammoniacal. La solution, après élimination de l'alcool, fournit une matière colorante compacte, cristallisée, colorée en bleu indigo ; insoluble dans l'eau, dans l'alcool, l'éther, les acides étendus ; peu soluble dans l'ammoniaque concentrée, la potasse caustique alcoolique ou aqueuse. Ces solutions donnent le spectre de l'oxyhématine alcaline. Les acides la précipitent des solutions alcalines, en flocons amorphes. Elle peut être convertie en cristaux d'hémine.

Globules blancs ou leucocytes. — Les globules blancs du sang constituent de véritables cellules, avec noyaux entourés d'un protoplasma granuleux ; leurs contours sont irréguliers. Chez l'homme ils ont de $0^{mm},008$ à $0^{mm},009$ de diamètre.

Pour les isoler, on reçoit le sang, au sortir de la veine, dans une solution de sulfate de magnésie à demi saturée, afin d'enrayer la coagulation. On ajoute assez d'éther pour provoquer la dissolution de la matière colorante et pour convertir le liquide opaque en solution transparente, que l'on soumet ensuite à l'action de la force centrifuge. La masse des leucocytes ainsi séparés est lavée avec de l'eau chargée d'éther.

Les globules blancs ne se dissolvent pas dans l'acide chlorhydrique à 0,2 pour 100, ni dans les solutions de sel marin et de sulfate de magnésie. Le suc gastrique ne les attaque qu'à la longue et seulement partiellement. Les alcalis étendus les dissolvent entièrement. L'alcool froid leur enlève de la cholestérine et de la lécithine. Leur cendre contient de la chaux.

Le mode de séparation des leucocytes décrit plus haut peut être utilisé pour leur dosage. On a constaté qu'avec le sang préalablement défibriné le rendement en globules blancs est sensiblement inférieur à celui que donne le même sang non défibriné.

Ainsi :

Pour 100 grammes de sang non coagulé on a trouvé $0^{gr},39$ à $0^{gr},72$ de globules blancs, tandis que 100 grammes de sang défibriné ont donné $0^{gr},11$ à $0^{gr},43$ de globules blancs.

L'injection dans la veine jugulaire de $0^{gr},3$ de peptone par kilogramme d'animal augmente notablement la quantité de leucocytes.

Les globules blancs sont accompagnés de petites granulations pâles de $0^{mm},0005$ de diamètre, auxquelles on a donné le nom de *granulations hématiques*. Leur nature chimique n'est pas encore établie.

Plasma et sérum. — Le sang débarrassé de ses éléments solides et figurés (globules rouges, globules blancs, granulations hématiques) prend le nom de *plasma*.

C'est un liquide transparent, visqueux, coloré en jaune-verdâtre ou en jaune ambré, à réaction alcaline, d'une densité égale à 1,0275.

Abandonné à lui-même, il ne tarde pas à se coaguler, en déposant de la fibrine concrète. Le liquide qui reste après cette séparation spontanée de fibrine est le sérum. Le sérum est donc le plasma, moins les principes qui concourent à la formation de la fibrine concrète.

La coagulation spontanée du sang au repos fournit également du sérum ; car les éléments figurés restent alors emprisonnés et retenus dans le coagulum fibrineux.

Nous avons étudié avec détails (voir *Fibrine*) le phénomène de la coagulation, ses causes et son mécanisme, ainsi que les propriétés du fibrinogène qui sert à former la fibrine. Il ne nous reste donc qu'à parler du sérum.

Le sérum est un liquide transparent, jaune-verdâtre ou jaune ambré, moins visqueux que le plasma, d'une densité égale à 1,026-1,029.

Sa composition chimique qualitative est à peu près la même chez les diverses espèces animales; quant aux proportions relatives des principes qu'il contient, elles peuvent varier d'une espèce animale à autre et chez une même espèce suivant les conditions physiologiques et pathologiques.

D'après Bunge, 1000 parties de sérum renferment :

	Porc.	Cheval.	Bœuf.
Eau	919,6	896,6	913,3
Matières solides	80,4	103,4	86,7
Matières albuminoïdes	67,7	—	73,2
Autres principes organiques	5,0	—	5,6
Principes minéraux	7,7	—	7,9
K^2O	0,273	0,27	0,254
Na^2O	4,272	4,45	4,351
CaO	0,136	—	0,126
MgO	0,038	—	0,045
Fe^2O^3	0,011	—	0,011
Cl	3,611	3,75	3,717
Ph^2O^5	0,188	—	0,266

Matières albuminoïdes du sérum.

Denis a reconnu dans le sérum la présence de deux matières albuminoïdes :

1° Celle qu'il appelle fibrine dissoute, et qui n'est autre chose que la paraglobuline ou la sérumglobuline des auteurs allemands ;

2° La sérine ou sérumalbumine.

La sérumglobuline se précipite lorsqu'on sature à froid le sérum avec du sulfate de magnésie, tandis que la sérumalbumine reste dans la liqueur. Cette méthode de séparation, préconisée il y a longtemps par Denis de Commercy dans son beau travail sur le sang, est celle que Hammarsten a reconnu plus tard être la meilleure.

Hoppe-Seyler, Weyl, Hammarsten et Frédericq considèrent ces deux substances comme représentant les seules matières albuminoïdes du sérum, contrairement à l'opinion émise par Panum, Alex. Schmidt, Kühne, Heynsius, Eichwald.

Nous donnerons quelques développements sur les divers travaux effectués dans ce sens.

Si à du sérum de sang de cheval étendu de 15 à 20 fois son volume d'eau on ajoute quelques gouttes d'acide acétique étendu, il se produit un précipité, en grande partie formé des fines granulations de paraglobuline aisément soluble, après lavage, dans les solutions moyennement concentrées de sel marin et de sulfate de magnésie. On y observe aussi, en proportions faibles, des flocons gélatineux, transparents, semblables à des flocons de fibrinogène conservés quelque temps sous l'eau. Ces flocons ne se dissolvent qu'incomplètement dans les solutions salines et doivent être envisagés comme un reste de fibrinogène incomplètement transformé en fibrine pendant la coagulation spontanée. On élimine aisément cette impureté en redissolvant la paraglobuline 4 à 5 fois et en reprécipitant par saturation avec du sulfate de magnésie.

Les solutions concentrées (15 à 20 p. 100) de paraglobuline ainsi purifiée sont limpides, opalescentes (distinction d'avec la sérine) et se conservent pendant des années sans altération.

La paraglobuline extraite du sang de cheval, en solution de 1,739 à 3,886 pour 100, a donné avec le polaristrobomètre de Wild une déviation conduisant à la valeur $\alpha_D = -47°,8$. La dose de sel marin ou de sulfate de magnésie employée pour dissoudre n'influe pas sensiblement sur le résultat.

Le liquide filtré et saturé de sulfate de magnésie, qui a donné la paraglobuline, fournit généralement, lorsqu'on le chauffe vers 40 à 50°,

rement à 40° et quelquefois seulement vers 55°, un dépôt sensible. En chauffant davantage, il se trouble et se coagule vers 60°.

La sérine séparée vers 45° de la solution magnésienne se dissout dans de l'eau pure, mais non dans une solution de sulfate de magnésie. La sérumalbumine séchée dans le vide se comporte de même.

La sérine en solutions salées concentrées se conserve longtemps intacte.

On a trouvé avec des solutions peu chargées de sel d'une teneur en sérine pure variant de 1,49 à 2,79 pour 100 $\alpha_D = -57,27$.

Le sérum saturé de sulfate de magnésie et privé par conséquent de paraglobuline, contenant de 0,877 à 4,32 pour 100 d'albuminoïde, a donné :

	Alb. p. 100.	α_D.
Lapin	3,2	— 56,81
Bœuf	1,85	— 55,67
Bœuf	4,32	— 56,15
Bœuf	0,877	— 55,27

On peut admettre d'après cela que la paraglobuline et la sérine forment les seules matières albuminoïdes du sérum.

Les données polarimétriques précédentes permettent d'effectuer le dosage des deux corps (Hoppe-Seyler, Frédéricq). A cet effet, on détermine d'abord la rotation avec le sérum intact, ou étendu au besoin avec de l'eau salée. 100cc de sérum (étendu ou non) sont additionnés de 3 à 5 volumes d'une solution saturée de sulfate de magnésie ; on y dissout du sulfate de magnésie cristallisé, jusqu'à saturation ; on filtre pour séparer la paraglobuline précipitée. Celle-ci est exprimée et dissoute dans l'eau de manière à former 100 centimètres cubes. On mesure la rotation provoquée par cette liqueur. La différence des deux lectures représente la part de rotation de la sérine. On peut alors calculer, grâce aux données fournies plus haut, la teneur pour 100 du sérum en paraglobuline et en sérine. La somme des matières albuminoïdes calculée concordant avec celle déterminée directement par pesée du coagulum, la méthode est exacte. Ainsi on a trouvé :

	Rotation totale.	Rotation de la paraglob.	Paraglob. calculée.	Sérine calculée.	Somme calculée.	Somme trouvée.
Bœuf	3,87	1,83	3,579	3,818	7,407	7,429
Cheval	4,32	2,77	5,79	2,701	8,49	8,57
Lapin	3,02	0,60	1,255	4,223	5,47	5,35

Le sérum du sang de chien a fourni à G. Salvioli, avec la méthode de séparation au sulfate de magnésie et par pesées :

Paraglobuline	2,05	pour 100.
Sommes des matières albuminoïdes coagulables	5,82	—
Albumine	3,77	—

La paraglobuline forme donc les 37 centièmes de la matière coagu-

lable par la chaleur, et le sang de chien se place entre le sang humain et le sang de lapin au point de vue du rapport entre la paraglobuline et la sérine.

Le sang de chien présente une particularité intéressante. Nous venons de voir que, pour les sangs de bœuf, de cheval et de lapin, l'analyse polarimétrique, appuyée sur les valeurs α_D (paragl.) = — 47°,8 et α_D (sérine) = — 57°,27, donne des nombres qui s'accordent avec l'analyse directe, par pesée. Il n'en est pas de même pour le sérum du chien. Comme on a trouvé le pouvoir rotatoire de la paraglobuline de ce sérum égal à celui des produits d'autres origines (— 47°,8), on est obligé, pour établir l'accord, d'attribuer à la sérine ou au mélange des albumines du chien un pouvoir rotatoire égal à — 44°.

Par le fait de l'inanition les matières albuminoïdes baissent de 4 à 16 pour 100; la paraglobuline augmente de 22,8 à 66,4 pour 100 de la quantité contenue à l'état normal; la sérine au contraire diminue.

Suivant Burckardt, le précipité fourni par le sulfate de magnésie introduit à saturation dans le sérum étendu de 4 à 5 volumes d'eau (méthode de Denis et de Hammarsten) ne serait pas uniquement formé de paraglobuline : il contiendrait deux espèces de matières albuminoïdes. Voici les expériences sur lesquelles il s'appuie : Si l'on précipite la paraglobuline du sérum de sang humain ou de sang de bœuf au moyen de la dialyse, qui, d'après l'auteur, fournit les nombres les plus élevés et les plus constants, on constate que le liquide filtré donne par le sulfate de magnésie un précipité notable; ce précipité se dissout dans le dialyseur et reste en solution alors même que tout le sel est éliminé, alors même que l'on fait intervenir l'acide acétique ou l'acide carbonique. Les précipités de paraglobuline, au contraire, se dissolvent bien un peu au début de la dialyse, mais la matière se sépare intégralement dès que la solution saline est suffisamment appauvrie de sel.

Peut-on conclure de là avec Burckardt que l'emploi du sulfate de magnésie à saturation précipite un mélange de paraglobuline et d'une albumine ne différant de la sérine que par la propriété de précipiter par le sulfate de magnésie ?[1]. Nous ne le pensons pas. Dans le sérum étendu et non dialysé, le sulfate de magnésie sépare la paraglobuline qui se précipite, de la sérine, qui reste en solution; mais il est très possible que dans le sérum dialysé, et ayant, par conséquent, perdu une grande partie de ses sels alcalins, le sulfate de magnésie puisse précipiter une partie de la sérine. Il suffit d'ajouter un peu d'acide acétique à la solution de sérum saturée de sulfate de magnésie pour précipiter toute la sérine.

1. Suivant Burckardt, le sérum contiendrait 1 à 1,5 pour 100 de paraglobuline et 2 à 3 pour 100 d'albumine précipitable par le sulfate de magnésie.

Le sérum contient des produits qui s'opposent à la précipitation totale de la paraglobuline, au moyen de la dialyse ou par l'action de l'acide carbonique. Ces principes sont probablement de nature minérale. Ainsi Hammarsten a montré que de la paraglobuline isolée par dialyse ou par l'acide carbonique et purifiée par plusieurs redissolutions et reprécipitations, finalement dissoute dans le sel marin étendu, donne une liqueur qui, soumise à la dialyse ou à l'action prolongée d'un courant d'acide carbonique, retient, après épuisement de l'effet, une quantité notable de matière albuminoïde (0,032 à 0,164 p. 100), précipitable par le sulfate de magnésie.

D'autre part, lorsqu'on s'est procuré, ce qui n'est pas toujours aisé, une solution de sérum ne troublant plus par une dialyse prolongée ou par dilution avec de l'eau chargée d'acide carbonique, le sulfate de magnésie y donne un nouveau précipité, envisagé par Burckardt comme de l'albumine. Si on dissout ce précipité dans l'eau, si on dialyse fortement la liqueur et si, après filtration d'un faible dépôt, on y dissout à saturation du sel marin solide, on obtient un précipité ; celui-ci, filtré, exprimé et redissous dans l'eau, fournit par la dialyse un dépôt notable de paraglobuline. La solution saturée de sel, séparée par filtration du précipité, donne avec le sulfate de magnésie un nouveau dépôt et ne retient plus de matière albuminoïde. Ce dernier dépôt redissous dans l'eau fournit une solution d'où le sel marin reprécipite un corps dont la solution aqueuse soumise à la dialyse donne de la paraglobuline typique.

Le point de coagulation (+ 75°) et le pouvoir rotatoire (— 47°,2 à — 48°) de la soi-disant albumine de Burckardt précipitable par le sulfate de magnésie démontrent également que l'on n'a affaire qu'à de la paraglobuline.

De tout cela on peut conclure que le sulfate de magnésie est le seul agent connu jusqu'à présent qui permet de précipiter entièrement la globuline du sérum ; la sérine en solution neutre ou légèrement alcaline ne précipite pas par lui et n'est nullement modifiée par les sels neutres et par les acides. En fait de matières coagulables par la chaleur, le sérum ne contient que de la sérine et de la paraglobuline.

Le dosage des deux corps peut s'effectuer en coagulant entièrement par la chaleur ou par tout autre moyen un volume connu de sérum, et en pesant le coagulum. Une autre portion de sérum est précipitée par le sulfate de magnésie ; le précipité exprimé est séché et pesé, puis incinéré ; dans les cendres on dose la magnésie et on déduit le poids du sulfate correspondant. La différence entre le poids du coagulum et celui de la paraglobuline donne la sérine.

En étudiant les matières albuminoïdes du sérum, Halliburton a fait les observations suivantes :

1° La paraglobuline du sérum est précipitable par le sulfate de magnésie, le chlorure de sodium, l'acétate de soude, l'azotate de soude, le carbonate de soude.

Le chlorure de sodium laisse dans la liqueur un peu de globuline et empêche la précipitation de cette fraction de globuline par le sulfate de magnésie.

2° Lorsqu'on a séparé la paraglobuline au moyen du sulfate de magnésie, on peut constater dans le liquide filtré, au moyen des températures de coagulation, la présence de trois sortes d'albumines (α, β, γ) :

α coagule abondamment de.		70 à 73°.
β coagule moins abondamment de.		76 à 78°.
γ —	— de.	82 à 85°.

Ces trois albumines se trouvent dans le sérum humain et dans les sérums de singe, de chien, de chat, de porc, de lapin. Dans le sang de chien on a rencontré un principe albuminoïde qui coagule vers 87° (albumine δ). Les exsudations pleurétiques, le liquide de l'ascite, les liquides péricardique, parovarial et hydrocélique chez l'homme, renferment de la paraglobuline, et les albumines α, β et γ. Les sérums de bœuf, de mouton et de cheval ne contiennent pas l'albumine α et offrent quelquefois l'albumine δ.

3° Les albumines précipitent par l'acétate de potasse, le phosphate de potasse, le carbonate de potasse. Les sels qui précipitent les albumines précipitent aussi la globuline.

4° Les résultats sont modifiés par l'intervention de deux sels. Ainsi le sérum précipité par le sel marin ou par le sulfate de magnésie donne un précipité d'albumine par le sulfate de soude.

5° Lorsqu'on fractionne la précipitation des albumines, les premiers précipités contiennent un mélange des trois albumines (α, β, γ) ; les derniers ne renferment que celle dont la température de coagulation est la plus basse. Le sulfate double de magnésie et de soude ($S\Theta^4Mg . S\Theta Na^2 . 6H^2\Theta$) précipite la totalité des matières albuminoïdes du sérum par saturation complète. Avec une demi-saturation, on ne précipite que la globuline, mais incomplètement.

Le sérum saturé de sulfate de magnésie et privé, par conséquent, de paraglobuline laisse entièrement précipiter l'albumine par addition d'azotate de soude, d'iodure de potassium, d'alun ammoniacal. L'albumine ainsi séparée garde sa solubilité dans l'eau.

Kauder est arrivé à des résultats analogues à ceux de Halliburton en ce qui touche la présence dans le sérum de diverses albumines, différant par leur température de coagulation. En employant la méthode des précipitations fractionnées, il constate d'abord que la paraglobuline est un principe défini, dont les solutions commencent à se troubler vers 63°-64° et qui précipitent en flocons vers 72°-75°. L'albumine du sérum donne au contraire des fractions se coagulant entre 57 et 65° et d'autres entre 77 et 80°.

Hofmeister sépare la globuline de l'albumine en ajoutant à la liqueur faiblement alcaline son volume d'une solution saturée à froid de sulfate d'ammoniaque, contenant 52,42 pour 100 de sel. 100 centimètres cubes du mélange renferment ainsi plus de 26 grammes de sel, dose suffisante pour déplacer toute la globuline et encore très éloignée de celle qui provoquerait la précipitation de l'albumine.

Michaïlow sépare la globuline de l'albumine en saturant 25 à 30 centimètres cubes de sérum avec du sulfate d'ammoniaque. Le précipité, composé de toutes les substances albuminoïdes et de la matière colorante, est lavé avec une solution saturée de sulfate d'ammoniaque, jusqu'à élimination des dernières traces de chlorures. On dissout dans le moins d'eau possible et on dialyse pendant 2 à 3 jours, en renouvelant l'eau.

Le liquide est additionné d'une quantité d'eau égale au tiers de la solution primitive et filtré sur papier suédois. La globuline reste sur le filtre, tandis que l'albumine dissoute passe dans la liqueur filtrée.

La sérine pure a une réaction acide, tandis que la globuline a un caractère alcalin. Michaïlow suppose d'après cela que la globuline et la sérine sont produites par le dédoublement d'une molécule plus complexe.

D'après Liborius, la précipitation par l'alcool constitue la méthode la plus exacte pour doser la masse totale des matières albuminoïdes du sérum (paraglobuline + sérine); mais, comme le coagulum retient 10 à 20 pour 100 de matières minérales en partie solubles dans l'eau, le procédé ne paraît pas recommandable. Puls le modifie comme il suit pour éviter cet inconvénient : On ajoute au sérum assez d'acide acétique pour faire disparaître la réaction amphotère, puis 4 à 9 fois son volume d'un mélange d'alcool et d'eau, dans des proportions telles, que la teneur en alcool du mélange total soit de 70 pour 100. Aucune trace de matière albuminoïde n'échappe à la précipitation, et les sels solubles restent en très grande partie en solution. On porte le mélange à l'ébullition, on lave le coagulum avec de l'alcool à 70 pour 100, et finalement avec de l'alcool absolu et de l'éther. Le précipité ne renferme alors plus que 0,1 pour 100 de sels solubles. En retranchant

0,7 à 0,8 pour 100 du poids du précipité, pour tenir comp cendres insolubles, on a assez exactement le poids des matière: minoïdes. Il faut éviter d'employer un excès d'acide acétique, ca ce cas les sels insolubles resteraient en partie dans la liqueur.

La méthode de Scherer (ébullition du liquide additionné (acétique) comparée à la précédente donne une perte de 4,4 pou perte que l'on ne peut éviter en saturant le liquide avec du sul soude avant la coagulation.

Johanson a étudié l'action des acides et des sels neutres sur mine du sérum. On croyait en général que la sérine est rapic transformée en syntonine par les acides. D'après Johanson, il n rien, et ce corps offre une grande résistance à l'action des acides

A la température ordinaire, en présence de 1 à 2 pour 100 (acétique ou de 0,25 pour 100 d'acide chlorhydrique, une solut sérine à 1,6 pour 100 n'avait pas donné trace de syntonine 1 mois. La présence des sels neutres augmente cette résistance qu'elle ne la diminue.

La sérine peut donc être précipitée sans perte en ajoutant de acétique au sérum saturé de sulfate de magnésie à 30°, et filtr enlever la paraglobuline.

On filtre à 30° pour séparer le précipité de paraglobuline, or refroidir et on sépare par filtration les cristaux de sulfate ma; qui se séparent. En ajoutant 0,5 à 1 pour 100 d'acide acétiq précipite la sérine. Celle-ci est filtrée, exprimée, redissoute dan et reprécipitée par le sulfate de magnésie. On redissout, on ne l'acide et après dialyse on précipite par l'alcool et on épui l'éther.

Comme réactif très sensible pour les matières albuminoï sérum et pouvant s'appliquer à la recherche de très petites qu Sonnenschein indique le tungstate de soude. Une solution sat ce sel, fortement acidulée avec de l'acide phosphorique normal l'acide acétique, donne dans les solutions même très étend sérum un précipité volumineux, qui se contracte sous l'influenc chaleur en se transformant en une masse molle, gluante, étir fils et qui se solidifie par refroidissement en donnant un produit Le précipité est soluble dans l'ammoniaque et fournit, si l'exp est faite avec du sang, une liqueur dichroïque. Le réactif d nenschein est plus sensible que celui de Millon.

En dehors des matières albuminoïdes, les composés organiq l'on rencontre normalement dans le sérum, et qui ont plu culièrement fixé l'attention, sont le sucre, l'urée, les matière rantes ; nous en parlerons avec quelques détails, en disant aus

ques mots d'autres principes moins importants dont on a signalé la présence.

Sucre. — Le sang ou le sérum renferment normalement un principe offrant toutes les réactions de la glucose : réduction en liqueurs alcalines de l'oxyde cuivrique et de l'oxyde de bismuth, fermentation alcoolique sous l'influence de la levure, action dextrogyre sur la lumière polarisée.

Ce sucre se trouve dans toutes les parties du réseau circulatoire, en proportions variant entre certaines limites. En général, le sang artériel en renferme un peu moins que le sang veineux. La moyenne est de 0,047 pour 100 pour le premier et de 0,053 pour 100 pour le second.

Le sang du cœur droit, celui de la veine cave après le confluent des veines hépatiques, celui de la veine porte, renferment à peu près la même quantité de sucre, en moyenne 0,053 pour 100.

On a proposé plusieurs méthodes de dosage du sucre dans le sang.

1° *Méthode de Claude Bernard.* — On reçoit, au sortir du vaisseau, 15 à 25 grammes de sang dans une capsule en porcelaine tarée. Après pesée, on y ajoute un poids de sulfate de soude cristallisé égal au poids du sang, ainsi que quelques gouttes d'acide acétique, et on porte quelques minutes à l'ébullition ; après quoi on restitue l'eau évaporée, en ramenant le poids du mélange à ce qu'il était avant la coagulation. Le liquide filtré sert au titrage du sucre au moyen de la liqueur de Fehling.

Cl. Bernard compte que 25 grammes de sang + 25 grammes de sulfate de magnésie donnent 38 à 40 centimètres cubes de liquide. Suivant Pavy, cette donnée fondamentale n'est pas tout à fait exacte ; le volume obtenu varierait avec la densité individuelle du sang. Il convient de doser le sucre tout de suite après l'évacuation du sang, car autrement on verrait le sucre diminuer rapidement. Une addition de 1 pour 100 d'acide acétique cristallisable retarde le phénomène. Le sucre disparaît aussi rapidement dans le sang resté dans les vaisseaux après la mort.

Picard a également constaté que du sang normal maintenu pendant quelques heures à 30° perd tout son pouvoir réducteur, que l'on ajoute ou non de la levure.

Cl. Bernard a trouvé la dose de sucre variant de 0 à 3 pour 1000. Lorsque le sang contient plus de 3/1000 de sucre, celui-ci passe dans les urines. La teneur en sucre paraît indépendante de la nourriture. Après le même savant, le sang artériel d'un animal aurait une teneur en sucre à peu près constante ; le sang veineux offrirait des variations

et contiendrait toujours moins de sucre que le sang artériel correspo dant :

		Sucre pour 1000.		
Artère iliaque commune	1,24	1,00	1,10	1,30
Veine iliaque commune	0,96	0,88	1,08	1,02
Artère carotide	1,10	1,10	—	1,51
Veine jugulaire externe	0,67	0,83	—	0,95

Les veines du foie fournissent plus de sucre que les artères.

2° *Méthode de Pavy par pesées.* — 20 centimètres cubes de sang son additionnés de 40 grammes de sulfate de soude cristallisé et d'enviro 30 centimètres cubes d'une solution chaude et concentrée de sulfate d soude. On porte à l'ébullition pendant quelques minutes, on filtre su de la mousseline ; le liquide filtré est encore une fois bouilli et filtré sur du papier. Le coagulum est lavé avec une solution de sulfate de soude. Les extraits aqueux réunis sont mélangés à un excès de liqueur de Fehling ; on porte à l'ébullition, et l'on maintient celle-ci pendant une minute, puis on recueille le précipité d'oxydule de cuivre sur un filtr en asbeste ou en coton de verre, on lave, on dissout dans l'acide az tique, avec le concours d'un peu d'eau oxygénée. Le cuivre est ensuit dosé dans la liqueur par voie électrolytique.

Le poids du cuivre multiplié par 0,5678 donne la valeur en sucre.

Par cette méthode on a trouvé dans 1000 parties de sang :

	Sucre.
Chien	0gr,787
Mouton	0gr,521
Bœuf	0gr,543

3° *Méthode de Pavy à l'ammoniaque.* — Pavy ajoute de l'amm niaque à la liqueur de Fehling préparée avec 34gr,65 de sulfate cuivre cristallisé ; 170 grammes de sel de Seignette (tartrate sodic potassique) ; 170 grammes de potasse ; eau, quantité suffisante po former 1 litre. L'addition d'ammoniaque empêche la précipitation l'oxydule de cuivre et on se règle alors sur la décoloration du liqui bleu. On mélange 120 centimètres cubes de liqueur de Fehling 300 centimètres cubes d'ammoniaque, d'une densité égale à 0,88 600 centimètres cubes d'eau. Avec ce mélange 1 molécule de gluco réduit 6 molécules d'oxyde cuivrique, et non 5 comme dans le procé ordinaire.

20 centimètres cubes de ce liquide sont réduits par 0gr,01 glucose.

Le tableau suivant donne la comparaison des résultats obtenus p ces méthodes. Dans les colonnes I et II on a appliqué la règle Cl. Bernard : 25 gr. sang + 25 gr. $SO^4Na^2 . 10H^2O$ = 38 centim. cube

Dans les colonnes III, IV, V, le coagulum a été lavé complètement.

Espèce de sang.	I. Méthode. de titrage ordin.	II. Méthode à l'ammoniaque.	III. Méthode de titrage ordin.	IV. Méthode à l'ammoniaque.	V. Méthode. par pesées.
Mouton.	0,93	0,56	0,842	0,571	0,589
—	0,888	0,579	0,905	0,567	0,533
—	0,879	0,635	0,945	0,650	0,631
Jeune taureau.	1,212	0,901	0,980	0,650	0,735
—	1,568	1,130	1,240	0,896	0,921
—	0,816	0,534	0,839	0,559	0,511

On voit que la méthode ordinaire donne des résultats plus élevés que celle à l'ammoniaque et la méthode des pesées.

Suivant Cl. Bernard, après 24 heures de repos, le sucre du sang a entièrement disparu; d'après Pavy, sa décomposition dans le sang de bœuf serait plus lente et il resterait toujours un peu de matière réductrice.

Bleile dose le sucre du sang par la méthode de Sachsse, en titrant avec une solution alcaline d'iodure de mercure. Le sang ou le sérum neutralisés par l'acide acétique sont coagulés par la chaleur. Les peptones n'influent en rien sur l'exactitude du résultat. Bleile s'en est assuré en précipitant préalablement les peptones par l'acide phosphotungstique.

Le même savant croit avoir observé que le sang ne perd pas de sucre pendant les 5 premières heures, si on le conserve à la température ordinaire dans un vase bien fermé; mais si on l'agite au contact de l'air pendant quelques heures au moyen d'un moteur à gaz, il perd en 3 heures :

De 0,178 à 0,157 pour 100 dans une expérience,
De 0,197 à 0,170 — dans une autre.

Suivant M. Cazeneuve, la méthode par réduction ne donne pas de résultats exacts pour le dosage du sucre dans le sérum. Les déterminations polarimétriques ne s'accordent pas avec les résultats du titrage. Ainsi, on a trouvé :

Par titrage. . . . . 3,00 pour 1000 de sucre.
Par polarisation. . . . 2,33 —

Suivant M. d'Arsonval, la règle de Cl. Bernard (25 gr. sang + 25 gr. sulfate de soude = 38 cc.) est exacte lorsqu'on emploie du sulfate de soude fraîchement cristallisé et non effleuri et du sang normal non défibriné. Si les déterminations par titrage ne concordent pas avec celles du polarimètre, la cause en est à la présence de lévulose et de dextrine dans le sang.

Pour rechercher et doser le sucre dans le sang, Seegen emploie 40 à 60 centimètres cubes de sang, qu'il étend de 8 à 10 fois son volume

d'eau ; on ajoute un peu d'acide acétique et on chauffe. Lorsque les matières albuminoïdes commencent à se coaguler, on introduit dans le liquide du perchlorure de fer, de l'acétate de soude et assez de carbonate de soude pour ne laisser au liquide qu'une faible réaction acide ; on fait bouillir et on filtre sur toile en lavant et en exprimant le coagulum. Les liquides sont encore une fois bouillis, concentrés et filtrés. On titre ensuite le sucre avec une liqueur de Fehling dont 1 cc. = 10 milligr. de sucre.

On a trouvé ainsi :

Par titrage.	0,81	pour 100 de sucre.
Par fermentation. . . .	0,79	—
Par le polarimètre . .	0,75	—

Seegen conclut de ses recherches :

1° Que le sucre est un principe normal du sang. Chez le chien il atteint 0,1 à 0,15 pour 100. La proportion de sucre est la même dans la carotide et dans le cœur droit.

2° Le sang de la veine porte contient 0,02 à 0,03 pour 100 moins de sucre que le sang de la carotide.

3° Le sang qui sort du foie renferme deux fois plus de sucre que celui qui y entre :

Veine porte.	0,119	pour 100
Veine hépatique.	0,230	—

Connaissant la quantité de sang qui traverse le foie en 24 heures, on peut calculer que chez des chiens de 7,10 et 41 kilogrammes les doses de sucre enlevées au foie en 24 heures sont de 179, 233 et 433 grammes.

4° Chez les carnivores le sucre se forme exclusivement aux dépens des matières protéiques.

5° Le sucre, n'étant pas éliminé en nature, doit être transformé ; cette transformation paraît se faire dans tout l'ensemble de l'organisme.

6° La production du sucre dans le foie et sa transformation dans l'organisme constituent une des réactions chimico-biologiques les plus importantes.

Le même auteur a étudié l'influence de l'alimentation sur la quantité de sucre du sang.

Pour 100 de sang il a trouvé :

	Carotide.	Veine porte.	Veine hépatique.	Sucre et glycogène dans 100 gr. de foie.
Après jeûne assez prolongé pour éliminer tout vestige de matières hydrocarbonées dans le canal digestif.	0,157	0,147	0,260	2,5
Avec nourriture amylacée. . . .	0,150	0,144	0,261	6,7
Avec nourriture sucrée.	0,165	0,186	0,265	9,9
Avec nourriture dextrineuse. . .	0,176	0,256	0,320	10,4

La nature de l'alimentation paraît donc être sans influence sur la richesse du sang en sucre; mais une alimentation hydrocarbonée conduit à l'accumulation dans le foie d'une forte proportion de glycogène.

Sucre pour 100 de sang.

Nourriture azotée :

	Carotide.	Veine porte.	Veine hépatique.
Viande..	0,155	0,141	0,281
Graisse..	0,128	0,114	0,217

Avec une nourriture grasse on a trouvé dans 100 de foie :

Sucre..	0,5 à 1,1
Glycogène..	0,9 à 2,4
Graisse.	10,9 à 2,6

Il résulte de ces observations : 1° que le foie produit de grandes quantités de sucre; 2° que cette glycogénie est indépendante de l'apport de principes hydrocarbonés.

Le glycogène hépatique n'intervient pas dans la formation du sucre. Les graisses et les matières albuminoïdes sont les matières premières aux dépens desquelles le foie élabore le sucre.

Quand on opère sur l'extrait alcoolique du sérum, la fermentation indique toujours moins de sucre que la liqueur de Fehling. La cause en est surtout à la présence des substances étrangères qui ralentissent et entravent la fermentation.

MM. Quinquaud et Gréhant dosent le sucre du sang dans l'extrait alcoolique, après coagulation, en épuisant par la pompe à mercure tous les gaz dissous, en ajoutant ensuite de la levure lavée et privée de gaz et en mesurant l'acide carbonique formé. Ce dernier est éliminé au moyen de la pompe.

Otto laisse couler directement le sang de la veine dans un vase taré, contenant un poids connu d'alcool. On pèse, on filtre le coagulum, et on le lave à l'eau bouillante; l'alcool est ensuite chassé. Le sucre et les matières réductrices non fermentescibles sont dosés par la méthode de Worm-Müler, en titrant avec le liquide de Knapp : 1° directement; 2° après une fermentation de 48 heures avec de la levure, à 25°-30°.

On a trouvé :

Homme. Sucre pour 100	0,118
Matières réductrices non fermentescibles pour 100. . .	0,029
Chien. Sang artériel, sucre pour 100.	0,110 à 0,147
— Sang veineux, — —	0,100 à 0,129
— Sang artériel, matières réductrices non fermentescibles pour 100.	0,016 à 0,058
— Sang veineux, matières réductrices non fermentescibles pour 100	0,018 à 0,072

Lapin.	Sang artériel, sucre pour 100.	0,088 à 0,107
—	Sang veineux, — —	0,080 à 0,095
—	Sang artériel, matières réductrices non fermentescibles pour 100.	0,017 à 0,031
—	Sang veineux, matières réductrices non fermentescibles pour 100..	0,026 à 0,036

Le sucre n'existe que dans le plasma; car, en partant de cette hypothèse et en dosant le sucre dans le sang total et dans le plasma, on arrive à calculer un rapport entre le plasma et les globules humides, qui se rapproche beaucoup de celui que l'on détermine par la méthode de Hoppe-Seyler, fondée sur le dosage de la fibrine.

Une saignée ne modifie pas sensiblement la teneur en sucre, mais elle augmente la dose des matières réductrices non fermentescibles, qui monte de 0,039 à 0,069 pour 100.

La narcotisation par la morphine et par le chloroforme élève un peu la teneur en sucre et en matière réductrice.

Le chloral n'augmente pas le sucre, mais un peu la matière réductrice.

Le sexe est sans influence : on ne trouve pas de différences entre la dose du sucre chez la mère et chez l'enfant avant la naissance.

L'inanition, si elle n'est pas trop prolongée, n'abaisse pas la teneur en sucre.

Bleile et Brasol se sont préoccupés de la question de savoir ce que devient le sucre dans l'organisme.

Un chien de $10^{k},5$, ayant été maintenu pendant quelque temps à la diète, reçoit une quantité de nourriture hydrocarbonée équivalente à $163^{gr},89$ de glucose. Après 5 heures, l'animal est sacrifié; on retrouve dans l'estomac et dans l'intestin une quantité de matière hydrocarbonée équivalant à $74^{gr},49$ de glucose. La quantité de matière hydrocarbonée digérée et assimilée équivalait donc à $89^{gr},4$.

Avant l'ingestion, 100 parties de sérum carotidien contenaient $0^{gr},216$ de sucre et de matière réductrice.

$1^{h},40^{m}$	après l'ingestion	on y	trouve 0,252	pour 100 de sucre
$3^{h},40^{m}$	—	—	0,264	—
$5^{h},10^{m}$	—	—	0,260	—

Le passage du sucre de l'intestin dans la veine porte continue alors même que le sang carotidien a atteint la valeur maximum en sucre qu'il peut acquérir pendant la digestion de la dextrine.

L'augmentation du sucre dans le sang est donc loin de représenter la dose assimilée.

Bleile ayant démontré que la teneur en sucre du sang n'augmente pas avec une nourriture riche en substances amylacées et sucrées, on

peut se demander ce que devient la masse principale du sucre introduit dans l'organisme.

Pour résoudre cette question, on a procédé par injection de sucre dans le sang.

Suivant Falk, Limpert et Forster, une faible fraction seulement du sucre injecté passe dans l'urine; une autre fraction, faible aussi, s'accumule dans le foie sous forme de glycogène.

D'après Brasol, lorsqu'on injecte du glucose dans la veine jugulaire, une partie est éliminée par les reins. Cette élimination peut durer $2^h 5^m$ à 10 heures et représenter 18,7 à 33 pour 100 du sucre injecté.

Deux minutes après injection d'une assez forte dose de sucre dans le sang, il en a déjà disparu une proportion notable.

Deux heures après l'injection, la dose du sucre dans le sang est redevenue normale.

Ainsi, sur un animal pesant 39 kilogrammes, on a injecté 38 grammes de glucose dissous dans 190 centimètres cubes d'eau, c'est-à-dire $0^{gr},9$ par kilogramme.

L'urine émise en 24 heures (après l'opération) contenait $8^{gr},58$ de sucre.

Le sucre du sérum s'élevait à $0^{gr},137$ pour 100 avant l'injection.

Deux minutes après l'injection, on a trouvé $0^{gr},805$ pour 100 en sucre.

Une heure après l'injection, on a trouvé $0^{gr},078$ pour 100 en sucre.

Une partie du sucre injecté se partage entre les liquides intersticiels des tissus; une autre partie échappe à la recherche analytique, soit qu'elle se convertisse en glycogène, soit qu'elle soit transformée en acide lactique, soit encore qu'elle subisse toute autre métamorphose.

Il est à remarquer que 2 minutes après l'injection le sang éprouve une forte dilution, qui est hors de toute proportion avec la dose du liquide injecté. Cette dilution disparaît au bout de 2 heures.

Salomon a trouvé dans deux cas, dans le sang des leucohémiques, une substance donnant avec l'eau une solution opalescente, se colorant en rouge par l'iode et réduisant la liqueur de Fehling, après ébullition avec l'acide sulfurique étendu.

Peptones dans le sérum. — Suivant les recherches de Plösz et Gyergyai, Schmidt-Mülheim, Hofmeister et Fano, il n'existe pas de peptone dans le sang normal; bien plus, celle que l'on injecte dans le sang y disparaît très rapidement. On avait admis d'abord que la peptone se changeait en albumine.

Hofmeister combat cette opinion; il a, en effet, retrouvé dans les urines émises dans les 12 heures qui suivent l'opération la majeure

partie de la peptone injectée (83 pour 100 chez le lapin après injection dans les veines; 66,7 pour 100 chez le lapin et le chien après injection sous-cutanée).

Lorsqu'on injecte chez le chien de fortes doses de peptone, elle s'accumule dans les reins. L'extrait de ces glandes contient 4 à 14 pour 100 de la peptone employée. L'injection a pour premier effet d'enrayer la sécrétion urinaire. Si on laisse l'animal vivre assez longtemps pour que cette fonction se rétablisse, la peptone éliminée par cette voie peut s'élever à 21 ou 32 pour 100.

Si l'on injecte dans le sang d'un animal environ 0gr,3 de peptone par kilogramme d'animal, le sang perd sa coagulabilité. Avec moins de produit ou avec une quantité plus forte, mais donnée par fractions, l'effet ne se produit plus. Trois heures après l'opération, le sang reprend sa coagulabilité normale, et alors l'animal n'est plus apte à reproduire le phénomène durant les 24 heures qui suivent. L'expérience ne réussit plus si l'animal est en pleine digestion. Comme la peptone disparaît très promptement, l'arrêt du pouvoir de coagulation n'est pas dû à la présence de ce produit, mais à un principe inconnu qui prend naissance sous son influence dans le sang en circulation. Le sang de chien se coagule si on le laisse couler au sortir de la veine dans une solution de peptone; il ne se coagule pas si on le mélange au sang liquide d'un chien peptonisé.

Le plasma du sang peptonisé agit de la même façon. Par dilution avec de l'eau ou par l'influence d'un courant d'acide carbonique, le sang peptonisé et incoagulable peut être amené à coagulation, mais d'autant plus difficilement que l'on a plus complètement éliminé les globules blancs par turbinage.

La lymphe des animaux peptonisés, à sang incoagulable, ne se coagule pas non plus.

Chez les lapins, la peptone n'empêche pas la coagulation, mais on arrive au résultat en leur transfusant du sang de chien modifié.

L'injection de la peptone n'augmente pas la dose d'albumine du sang.

La peptone obtenue avec la trypsine du suc pancréatique ou la tryptone de Kühne est sans influence sur la coagulabilité, si, pendant la digestion pancréatique, on a évité la putréfaction; mais elle enraye l'action positive d'une solution de peptone injectée peu de temps après. Dans le cas de putréfraction survenue pendant la digestion pancréatique, la tryptone agit comme la peptone.

Fano a constaté que, par injection de 0gr,3 de peptone par kilogramme d'animal dans le sang du chien, le poids et la densité des globules rouges augmentent.

Dans ses expériences, Hofmeister a dosé la peptone au moyen du arimètre ou par la méthode colorimétrique, avec du sulfate de cuivre le la potasse. Si la solution à examiner est colorée en jaune, on fait la nparaison avec une solution titrée de peptone colorée en jaune par curcuma.

Dans la digestion, l'intestin résorbe beaucoup plus de peptone qu'on en a employé dans les expériences précédentes, et cependant il n'en paraît point dans les urines. Ce résultat serait dû, d'après Hofeister, à ce qu'elle est retenue par les cellules lymphatiques qui s'acmulent pendant la digestion dans le tissu adénoïde de la muqueuse ntestinale.

Savons du sérum. — Hoppe-Seyler a reconnu la présence de savons lcalins dans le plasma sanguin et dans le chyle. Le sang ou le chyle sont récipités par 3 à 4 volumes d'alcool fort. Les solutions alcooliques sont vaporées à 55°. Le résidu sirupeux est épuisé à plusieurs reprises par n mélange d'alcool et d'éther anhydre. Le résidu est dissous dans l'alool absolu et évaporé à 55°. Le sirop qui reste donne toutes les réacions des savons alcalins. Ceux-ci étant convertis par double décompoition en savon plombique, on peut au moyen de l'éther séparer l'acide léique (sous forme d'oléate de plomb soluble) des acides stéarique et almitique, dont les sels de plomb sont insolubles. Le mélange des leux acides solides fond à 55°,2 lorsqu'ils proviennent du sang de heval. Les sérums de bœuf, de cheval, de chien donnent 0,05 à 0,12 pour 100 d'acide gras à l'état de savons alcalins.

Pour séparer les acides gras des graisses neutres, on chauffe le mélange avec du carbonate de soude étendu et on évapore la solution à une douce chaleur.

Urée dans le sérum. — On a constaté d'une façon normale la présence de l'urée dans le sang ou plutôt dans le sérum. L'urée ou carbamide est l'un des termes les plus importants de la combustion intraorganique des matières azotées. Elle ne se forme pas dans les reins, qui sont seulement chargés de son élimination continue. Il est facile de comprendre que le dosage de l'urée dans le sang constitue une des opérations les plus fréquemment effectuées par ceux qui veulent se rendre compte de la marche des phénomènes chimiques de l'organisme.

On peut utiliser à cet effet diverses méthodes.

Celle de Bunsen a été appliquée au sang par Treskin; elle consiste à précipiter par l'alcool le sang défibriné; on filtre après 2 ou 3 heures et on lave le coagulum à l'alcool. Les solutions alcooliques sont évaporées. Le résidu est épuisé par l'alcool absolu; après filtration on évapore et on reprend par l'eau. Le *liquide trouble* est précipité par un peu de sous-

acétate de plomb; on filtre, on élimine l'excès de plomb par le sulfhydrate d'ammoniaque; on filtre de nouveau et on chauffe le liquide en tube scellé, entre 122 et 180°, avec un mélange de chlorure de baryum et d'ammoniaque caustique. Le précipité de carbonate de baryte est filtré et lavé à l'abri de l'acide carbonique de l'air, puis transformé en sulfate de baryte et pesé sous cette forme.

Dans les conditions de l'expérience, la créatine et la créatinine fournissent aussi de l'acide carbonique, d'abord parce qu'elles se dédoublent en urée et en sarcosine, ensuite parce que la sarcosine se décompose à son tour en mettant de l'acide carbonique en liberté. La méthode de Bunsen n'est donc applicable que parce que les doses de créatine et de créatinine sont insignifiantes par rapport à celle de l'urée.

On peut aussi faire usage du procédé d'Yvon à l'hypobromite de soude, en employant le liquide provenant de la coagulation du sang par l'alcool ou par la chaleur, avec ou sans le concours du sulfate de soude.

Yvon a trouvé que le sang normal renferme environ 0gr,180 pour 1000 d'urée.

Le sang des typhiques a donné 0gr,520 pour 1000.

Dans l'urémie, la proportion peut s'élever à 2gr,00 pour 1000. En cas d'hémiplégie on observe une augmentation dans la dose d'urée pouvant atteindre 0gr,5 à 0gr,467 pour 1000.

Ewald a trouvé par l'hypobromite 0gr,837 pour 1000 d'urée. D'après lui, la dose de créatine et des corps analogues est si minime, que l'on peut, sans erreur sensible, attribuer les résultats obtenus à l'urée.

Picard ajoute au sang son poids de sulfate de soude. Après ébullition de quelques minutes, on restitue l'eau évaporée et on filtre. Un poids déterminé du liquide filtré (environ 50 grammes) est bouilli avec 20 centimètres cubes d'acide chlorhydrique pur, dans un ballon, jusqu'à élimination des gaz. Au moyen d'un entonnoir à robinet, on ajoute 20 centimètres cubes de réactif de Millon, en chauffant à 100° pendant 8 à 10 minutes. L'acide carbonique provenant de la décomposition de l'urée est reçu dans de l'eau de baryte. On décompose ensuite le carbonate de baryte par l'acide chlorhydrique, et on recueille l'acide carbonique mis en liberté au moyen d'une pompe à mercure. 1 centimètre cube d'acide carbonique = 0gr,002683 d'urée.

Picard a trouvé ainsi dans le sang artériel d'un chien de forte taille 1gr,45 pour 1000 d'urée et dans le sang veineux 0gr,800 pour 1000.

Drechsel et Haycraft séparent l'urée des matières albuminoïdes en la soumettant à la dialyse alcoolique, en couches de 4 millimètres d'épaisseur. Dans la dialyse alcoolique on remplace par de l'alcool fort

'eau dans laquelle plonge la cellule du dialyseur. Au bout de quelques heures le sang se convertit en une masse solide, que l'on broie avec le l'eau. La bouillie est de nouveau mise en dialyse alcoolique; elle ne se transforme plus alors en masse compacte et l'opération peut être prolongée en remplaçant de temps en temps l'alcool externe.

Les liqueurs alcooliques sont additionnées d'acide oxalique et évaporées au bain-marie à une douce chaleur. Le résidu est lavé à l'éther de pétrole, dissous dans l'eau et évaporé avec de la craie.

On reprend par l'alcool absolu et on évapore la solution alcoolique. Le résidu sert au dosage de l'urée par la méthode de Bunsen. Par ce procédé, on a trouvé dans 100 centimètres cubes de sang de chien $0^{gr},058$ d'urée.

Acide lactique dans le sang. — Le sang défibriné est mélangé peu à peu à 5 fois son volume d'alcool à 96 pour 100 et abandonné à lui-même pendant 24 heures. On sépare l'alcool au moyen de la trompe et on épuise à trois reprises le coagulum avec de l'alcool chaud. Les extraits alcooliques sont distillés pour chasser l'alcool et finalement évaporés à sec. Le résidu est repris par un peu d'eau et la solution est épuisée par l'éther. On acidule ensuite légèrement avec de l'acide sulfurique et on agite longtemps et vivement, en renouvelant l'éther six à huit fois. Les extraits éthérés sont distillés; le résidu est repris par l'eau et neutralisé à chaud par le carbonate de zinc; la solution filtrée est évaporée au bain-marie et en dernier lieu dans un exsiccateur.

On peut aussi ajouter un peu d'acide sulfurique au résidu des extraits alcooliques, après distillation de l'alcool, chauffer au bain-marie et filtrer; on neutralise par le carbonate de soude, on évapore, on acidule de nouveau, puis on épuise par l'éther.

D'après Gaglio, l'acide lactique est un principe constant du sang de chien et du sang de lapin, même pour des animaux maintenus au repos pendant plusieurs jours. Après 24 et 48 heures de jeûne, le sang de la carotide du chien a donné, pour 100 centimètres cubes, $0^{gr},021$ et $0^{gr},017$ d'acide lactique. Après digestion complète d'un repas, on a trouvé de $0^{gr},022$ à $0^{gr},035$ (une fois $0^{gr},157$) pour 100 d'acide lactique.

Six heures après le repas, on a trouvé $0^{gr},035$ à $0^{gr},054$ pour 100 l'acide lactique.

Le sérum du sang de chien en pleine digestion a donné $0^{gr},081$ pour 00 d'acide lactique; celui du lapin a donné $0^{gr},096$ pour 100.

D'après les recherches de Gaglio, les reins et les poumons seraient s lieux de production physiologique de l'acide lactique et la matière emière transformée pourrait être l'inosite.

Matières colorantes du sérum. — L'hypothèse de la transformation

possible de l'hémoglobine en bilirubine et en hydrobilirubine, hypothèse dont nous avons parlé plus haut, a conduit à la recherche de matières colorantes bien caractérisées dans le sérum. Si, en effet, la bilirubine prend naissance aux dépens de l'hémoglobine, elle doit être charriée par le sang avant d'arriver à ses lieux d'excrétion, le foie et les reins.

De fait, Hammersten a établi nettement la présence de la bilirubine dans le sérum du cheval ; mais on n'a pu trouver ce pigment dans le sérum du sang humain et dans celui du sang de bœuf.

La belle couleur jaune ambré que présente le sérum du sang de cheval est due, en partie du moins, à la bilirubine. Pour la retirer de ce liquide, on y ajoute d'abord assez d'acide acétique pour faire disparaître la réaction amphotère, puis on y introduit encore, sans l'étendre d'eau, assez d'acide acétique pour amener le degré acidimétrique à la valeur 0,25 pour 100. Après 24 heures on étend de 10 à 15 volumes d'eau, et on réunit sur filtre le précipité de la paraglobuline colorée en jaune, par suite de l'entraînement de la matière colorante. Le précipité égoutté est lavé à l'alcool ; il devient ainsi friable et facile à enlever du filtre. On pulvérise après dessiccation à l'air et on fait bouillir avec du chloroforme.

La solution chloroformique est évaporée. Il reste une masse visqueuse, que l'on traite à plusieurs reprises par l'alcool. Le résidu brun-orange est de nouveau repris par le chloroforme. La solution obtenue fournit par évaporation des cristaux de bilirubine. La matière colorante, ainsi isolée, présente nettement la réaction de Gmelin ; avec le brome elle donne une belle solution verte ; l'alcool la précipite de sa solution dans le chloroforme ; le précipité est rouge-orange. La solution chloroformique agitée avec une lessive très étendue de soude cède le pigment à cette solution. L'examen spectroscopique ne révèle pas de bandes d'absorption ; les cristaux ont la forme caractéristique de ceux de la bilirubine.

La dose de pigment varie beaucoup ; elle n'a été trouvée nulle que dans 3 cas sur 20.

L'ensemble des expériences faites sur la coloration du sérum démontre que la présence de la bilirubine constitue une exception.

Par l'examen spectroscopique du sérum de mouton frais, Mac Munn a été amené à penser qu'il est coloré par de la cholétéline ou par un corps analogue, mais non par de la lipochrine.

Thudicum considère la matière colorante du sang de bœuf comme étant de la lutéine, c'est-à-dire un lipochrome. Hoppe-Seyler s'est rangé à cette manière de voir. En se fondant sur les réactions spectrales, arrive à envisager la matière colorante des sérums de bœuf, de cheval

chien et d'homme comme l'analogue de la matière colorante du une d'œuf et du beurre, ou de la lutéine.

Maly soutient, au contraire, que ces matières colorantes sont de hydrobilirubine.

Toutes ces opinions ne s'appuyant que sur l'examen optique, Kauenberg a cherché à isoler le pigment, afin de pouvoir l'étudier l'une façon plus approfondie. Le sérum est agité longtemps et à plusieurs reprises avec de l'alcool amylique, qui s'empare de la couleur. Après élimination de l'alcool amylique, on constate que le résidu coloré se dissout dans tous les liquides qui servent de dissolvants aux lipochromes et qu'il les colore en jaune-verdâtre (alcool, éther) ou en jaune-orangé (chloroforme), ou en rouge-brun (sulfure de carbone). Ces diverses solutions présentent à l'examen spectroscopique les deux bandes caractéristiques des termes de la famille du chlorophane. On constate cependant que le lipochrome du sérum de bœuf est distinct des chromophanes. Les corps dont il se rapproche le plus sont la lutéine de Kühne ou le pigment de la peau du *Triton cristatus*.

La matière colorante purifiée par solutions répétées dans l'éther de pétrole et dans le chloroforme offre les réactions lipochromatiques (coloration bleue par l'action d'un mélange d'acide sulfurique et d'acide azotique).

Halliburton a étudié la matière colorante du sérum de certains oiseaux.

Le coagulum obtenu en chauffant le sérum de poule et de pigeon cède à l'alcool un principe colorant oléagineux, rouge-orangé, qui reste aussi en solution lorsqu'on précipite le sérum par l'alcool. Il est facilement soluble dans l'alcool, l'éther de pétrole, le chloroforme, la benzine, l'éther, le sulfure de carbone, peu soluble dans l'huile d'olive, insoluble dans l'essence de térébenthine.

L'acide azotique le colore en vert; l'acide sulfurique et l'iode le colorent en violet; la lumière solaire le détruit et le décolore.

Les solutions étendues offrent une bande d'absorption (λ 475 — λ 500), partagée en deux parties égales par la raie F du spectre. La lutéine des mammifères donne une seconde bande située à égale distance de F et de G.

Le lipochrome jaune retiré par Mac Munn des muscles pectoraux du pigeon, en traitant ceux-ci par l'éther, est identique avec la sérumlutéine; il dérive du tissu graisseux contenu dans les muscles.

Réaction du sérum. — Bien que le sérum ait une réaction alcaline, il est en réalité acide, car il contient du phosphate bisodique, du bicarbonate de soude, sels à réaction alcaline, mais acides au point de vue de la neutralité; il renferme, en outre, de l'acide carbonique libre. Afin d'établir le rapport entre les acides et les bases, on ajoute à un

poids connu de sérum un volume connu d'une solution normale de soude, plus que suffisante pour convertir le phosphate bisodique en phosphate trisodique, le bicarbonate de soude et l'acide carbonique libre en carbonate neutre; on précipite ensuite par un excès de chlorure de baryum, et l'on dose l'excès d'alcali dans le liquide filtré.

On retrouve toujours ainsi moins d'alcali qu'on n'en a introduit dans le sérum.

50 centimètres cubes de sérum neutralisent, suivant les cas, 34,8 à 54,4 milligrammes de soude $NaOH$.

Composition des cendres du sérum. — Pour 1000 grammes de sérum, on a trouvé :

	Porc.	Cheval.	Bœuf.
Poids des cendres	7,7		7,7
K^2O	0,273	0,27	0,254
Na^2O	4,272	4,43	4,351
CaO	0,136		0,126
MgO	0,038		0,045
Cl	3,611	3,75	3,717
Ph^2O^5	0,188		0,264
Fe^2O^3	0,011		0,011

Composition des cendres du sang total pour 100 :

	Sang humain normal.	Sang de cheval.	Sang de bœuf.	Sang de chien.
Ph^2O^5	8,82	8,38	4,98	12,74
SO^3	7,11	6,31	6,71	4,13
Cl	30,74	28,63	35,02	32,47
CO^2		1,30	2,97	
K^2O	26,55	29,48	10,74	3,96
Na^2O	24,11	21,15	37,44	43,40
CaO	0,90	1,08	1,15	1,29
MgO	0,53	0,60	0,18	0,68
Fe^2O^3	8,16	9,52	9,24	8,64

Gaz du sang. — Les gaz dissous dans le sang et que l'on peut extraire par le vide sont l'oxygène, l'acide carbonique et l'azote.

Le sang est reçu sur le mercure, à l'abri de l'air, défibriné par agitation, et les gaz sont enlevés par la pompe.

700 volumes de sang carotidien de lapin ont donné en gaz mesuré à 0° et à 1 mètre de pression :

Gaz total	40,48	34,34	36,45
Acide carbonique	27,72	24,92	23,77
Oxygène	11,10	8,16	10,91
Azote	1,66	1,26	1,77

Frédéricq a comparé la teneur en acide carbonique du sang de cheval défibriné et du sérum. Celui-ci a été obtenu par dépôt des globules à

sse température, c'est-à-dire dans des conditions où il ne pouvait se rdre de l'acide carbonique. On ajoute de l'acide phosphorique et on acue les gaz à la pompe.

100 cc. de sang ont donné de 46,8 à 50cc,0 d'acide carbonique.

100 cc. de sérum ont donné de 54,65 à 60cc,9 d'acide carbonique.

Si l'on adopte 3 : 7 pour le rapport volumétrique des globules humides et du sérum, on arrive à conclure que les globules contiennent moitié moins d'acide carbonique que le sérum à égal volume. En fournissant artificiellement de l'acide carbonique au sang, on ne modifie pas ce rapport.

Le sang contenant 146cc,2, le sérum en renfermait 153,3; le sang contenant 222 centimètres cubes, le sérum en donnait 232.

Le sang des oiseaux est moins riche en oxygène que celui des mammifères, mais les globules sont généralement saturés.

Ainsi, suivant M. Jolyet, 100 centimètres cubes de sang de canard ont donné 20cc,0 et 15cc,2 d'oxygène. Après saturation d'oxygène, ces sangs fournirent respectivement 20cc,0 et 17cc,0 d'oxygène.

Le sang des oiseaux renferme beaucoup d'acide carbonique, 46 centimètres cubes pour 100.

Lymphe.

On sait que les lymphatiques forment un système de vaisseaux qui prennent naissance dans les interstices du tissu connectif de la peau, des muqueuses et des organes en général, s'anastomosent fréquemment entre eux en passant par des ganglions spéciaux (ganglions lymphatiques), et finissent par aboutir au canal thoracique et à la grande veine lymphatique droite. Le liquide qui circule lentement dans ce système porte le nom de *lymphe*. Il est tantôt trouble, opalescent, blanc ou légèrement jaunâtre, tantôt transparent. Sa saveur est légèrement saline; sa densité est comprise entre 1,022 et 1,045; sa réaction est alcaline et sa consistance légèrement visqueuse.

L'opalescence de la lymphe est due à la présence de globules qui paraissent identiques aux globules blancs du sang. Les globules rouges font défaut ou tout au moins ne s'y trouvent qu'exceptionnellement, en très petites quantités et avec des dimensions moindres que dans le sang. On y observe, en outre, de très petites granulations graisseuses.

La lymphe extraite des vaisseaux se coagule comme le sang, au bout de 10 à 15 minutes, et se partage en un caillot fibrineux et en sérum.

Suivant Schmidt, on obtiendrait pour 1000 de lymphe

955,17 de sérum
et 44,83 de caillot humide.

1000 parties de sérum renfermeraient :

Eau	958,61
Albuminoïdes	32,02
Acides gras et graisses	1,23
Matières organiques diverses	1,78
Sels	7,36

1000 parties de caillot renfermeraient :

Eau	907,32
Fibrine	48,66
Albuminoïdes, corps gras, matières organiques diverses, sels minéraux	34,36

D'après Odénius et Lang, 1000 parties de lymphe renfermeraient :

Eau	943,58
Matières solides	56,42
Fibrine	1,60
Albuminoïdes	21,17
Graisse	24,85
Matières extractives	1,58
Matières minérales	7,22

Les matières minérales des cendres se décomposent en :

Matières insolubles, peroxyde de fer, phosphate tribasique de chaux	0,44
Matières solubles se décomposant en	6,78
Chlorure de sodium	5,86
Soude Na^2O	0,54
Acide sulfurique SO^3	0,16
Potasse K^2O	0,09
Acide phosphorique Ph^2O^5	0,13

La présence du glucose dans la lymphe a été établie par Quévenne et Gubler, Krause, Poiseuille et Lefort. Krause a trouvé :

0gr,163	de glucose	dans 100 parties	de lymphe	de chien
0gr,442	—	—	—	de cheval
0gr,098	—	—	—	de vache

La présence de l'urée a été démontrée par Wurtz :

Chien	0,016	d'urée	pour 100	de lymphe
Vache	0,019	—	—	—
Cheval	0,012	—	—	—
Taureau	0,021	—	—	—

Suivant Hammarsten, 100 volumes de lymphe de chien contiennent :

Gaz total mesuré à 0° et à 1 mètre de pression	42cc,58
Azote	1 ,63
Oxygène	0 ,43
Acide carbonique libre	17 ,06
— — combiné	23 ,26
Acide carbonique total	40cc,32

Dans une autre expérience, on a trouvé :

Gaz total	32cc,69
Azote	0 ,85
Oxygène	0 ,00
Acide carbonique libre	23 ,52
— — combiné	10 ,32
Acide carbonique total	33cc,84

Chyle.

On donne le nom de *chyle* au liquide formé par l'absorption des matériaux digérés dans le tube intestinal. Cette absorption est opérée par les vaisseaux chylifères, qui se réunissent en un conduit commun, le canal thoracique, déversant son contenu dans le sang de la veine sous-clavière. Nous avons déjà vu que dans ce même canal se déverse une partie de la lymphe. Au delà du confluent, le chyle est donc mélangé à la lymphe.

L'aspect du chyle varie beaucoup, suivant qu'il est pris après un jeûne suffisamment prolongé ou sur un animal en pleine voie de digestion.

Dans le premier cas, il est opalescent, jaune-rougeâtre; dans le second, il est blanc laiteux, surtout après une nourriture riche en graisse. Extrait des vaisseaux, il se coagule spontanément au bout de quelque temps; le coagulum est mou et gélatineux, de petit volume, et se colore en rose au contact de l'air.

Le sérum est toujours trouble et fournit par la chaleur peu d'albumine coagulée.

Les matières organiques qui entrent dans sa composition sont, à l'exception de l'hémoglobine, qui fait défaut, les mêmes que celles déjà signalées dans le sang : matière fibrinogène, paraglobuline, albumine, acides gras et graisses neutres, acide lactique, sucre, matières minérales et extractives, urée.

La composition quantitative varie du reste avec les phases de l'absorption intestinale.

100 parties de chyle thoracique du cheval contiennent environ :

Eau	90 à 96,8
Fibrine	0,495 à 0,301
Albumine	3,46
Graisse	0,118 à 1,00
Matière extractive	0,526
Sels solubles	0,74

Le chyle est riche en alcalis combinés à l'albumine, aux acides gras, aux acides lactique, phosphorique, chlorhydrique. Il renferme, pour

100 de résidu sec, 12 parties de sels minéraux, dont 9 à 10 sont des sels solubles.

Liquides séreux.

Les liquides séreux ou sérosités exsudent de la surface interne des sacs séreux, et sont destinés à lubrifier les surfaces et à permettre le déplacement sans frottement des organes, qui sont tous enveloppés par de semblables membranes.

Chez l'homme sain, les sérosités se présentent sous forme de liquides jaune clair ou incolores, filants, d'une saveur fade et un peu salée, quelquefois doués de fluorescence.

L'inflammation des sacs séreux provoque une exsudation abondante de sérosité qui s'y accumule. On n'a guère pu étudier chimiquement que les sérosités inflammatoires. A l'état normal, la quantité de liquide n'est pas suffisante pour former une masse susceptible de couler; elle ne fait que lubrifier la surface.

On y trouve de l'albumine, du fibrinogène, de la paraglobuline, de l'urée, de l'acide urique, des graisses, de la cholestérine et des sels minéraux identiques avec ceux du sérum.

Les liquides pleurétiques sont jaunâtres, dichroïques, de consistance visqueuse, à odeur fade. Le poids du résidu sec peut s'élever à 65 grammes par litre et la densité à 1,018.

Becquerel et Rodier ont trouvé à diverses phases de la maladie :

Eau	945,6	à	953
Fibrine	1,09	à	0,91
Albumine	47,3	à	32,0
Matières grasses et extractives	6,0	à	6
Sels minéraux			8

Le liquide de l'ascite obtenu par ponction est un peu visqueux, jaune-citron. Sa densité varie de 1,005 à 1,024. Il renferme de l'albumine, du fibrinogène, de la paraglobuline, de la mucine, de l'urée, de la cholestérine, de l'acide urique, de la xanthine, de la créatine, des graisses, des sels minéraux : chlorure de sodium, lactate de soude, phosphate de chaux; des gaz : acide carbonique, 95 pour 100; oxygène, 0,15; azote, 4,85 pour 100.

Drivon a trouvé dans 1000 centimètres cubes de liquide péritonéal, dans des cas de cirrhose du foie :

Eau	978,2	à	950,4
Albumine	11,31	à	32,91
Paralbumine ou hydropisine	0,93	à	1,13
Mucine	1,05	à	6,06
Sels	8,2	à	4,47
Matières solides	21,83	à	43,60
Densité	1,0116	à	0,0150

Dans certains cas la proportion de paralbumine peut s'élever à 18 ou 19 pour 1000.

Le liquide de l'hydrocèle est verdâtre ou jaune-citron, d'une densité variant de 1,016 à 1,022, neutre. Généralement il ne se coagule qu'après addition de sérum sanguin ; nous avons vu que ce dernier ne joue d'autre rôle que d'apporter le ferment nécessaire à la transformation du fibrinogène en fibrine.

Outre l'albumine et le fibrinogène, on y a trouvé des graisses, de la cholestérine, des matières colorantes biliaires, de l'acide succinique, quelquefois de l'inosite. Drivon donne pour 1000 :

Eau	951,8	931,1
Albumine et fibrinogine	23,68	38,41
Paralbumine	9,24	15,34
Sels solubles	9,89	8,21
— insolubles	3,84	5,15
Matériaux solides	48,23	68,91
Densités	1,0187	1,0224

Liquide cérébro-spinal. — Ce liquide, qui est salé et légèrement alcalin, ne contient que très peu de matière albuminoïde, non coagulable par la chaleur. Il renferme :

Eau	990 à 985

Urée, cholestérine, graisses, matières albuminoïdes 0,54 à 1,66, lactate de soude et matières extractives, chlorures alcalins, carbonate de soude, phosphates alcalins et alcalino-terreux.

Liquide allantoïdien. — Ce liquide remplit, dans les premiers mois de la vie du fœtus, la vésicule allantoïde qui est en connexion avec la vessie du fœtus. Ce liquide ne renferme que 6,5 pour 1000 de matières organiques et 3,7 pour 1000 de sels minéraux. Les matières organiques sont : l'allantoïne $C^4H^6Az^4O^3$, l'albumine, le sucre, l'urée, l'acide lactique à l'état de lactate sodique, les chlorures alcalins et les phosphates.

Liquide amniotique. — C'est le liquide au sein duquel nage le fœtus dans la matrice; il est clair pendant les premiers mois de la grossesse et devient ensuite trouble et jaunâtre ; sa densité varie de 1,002 à 1,030. On y a trouvé de l'albumine, de l'urée, de la créatine, du sucre, du chlorure de sodium, des carbonates alcalins, des traces de sulfates et de phosphates.

CHAPITRE III

LAIT

Composition chimique ; méthodes analytiques ; propriétés de ses principaux constituants.

Le lait est un liquide sécrété par les glandes mammaires ; il est destiné à la nutrition des animaux immédiatement après la naissance et pendant un laps de temps plus ou moins long ; sa composition varie avec l'espèce animale, la nature de l'alimentation et une foule de conditions physiologiques. Ces variations portent plus spécialement sur les proportions relatives des matières constituantes. Dans certains cas cependant, lait de femme comparé au lait de vache, par exemple, la nature même des principes constituants semble différente.

Nous admettrons provisoirement les données suivantes comme exprimant la composition moyenne du lait de vache normal :

Eau	87,400	pour 100
Caséine et autres matières protéiques	3,504	—
Sucre de lait (lactose)	4,598	—
Graisse ou beurre	3,748	—
Sels minéraux	0,750	—

Une partie des sels est en dissolution dans l'eau ; une autre portion, presque exclusivement constituée par des phosphates de chaux et de magnésie, se trouve combinée aux matières protéiques. Le sucre de lait, l'albumine du lait et quelques autres matières protéiques mal définies sont également à l'état dissous.

Les vues des chimistes sont partagées en ce qui concerne l'état de la caséine. Suivant Quévenne, Bouchardat, Donné, la majeure partie de la caséine n'est pas dissoute, mais tenue en suspension, à l'état gonflé colloïdal, et reste sur le filtre avec la graisse. Une autre fraction, pl

faible, passe à travers le filtre ; elle ne coagule plus par la présure, dans les conditions où on emploie celle-ci dans les fromageries ; la chaleur ne la coagule pas non plus, tandis que les acides la précipitent, plus facilement à chaud qu'à froid.

La matière grasse qui sert à constituer le beurre est en suspension dans le lait sous forme de très petites gouttelettes de grosseurs diverses. Leur forme est parfaitement sphérique. Certains savants les considèrent comme entourées d'une enveloppe solide très mince ; d'autres admettent que la graisse est libre, en suspension, comme l'huile dans une émulsion. Le rayon des globules varie de 0,005 de millimètre à 0,0008 de millimètre. Les plus gros globules pèsent environ 0,000000493 de milligramme, nombre calculé en prenant pour densité de la graisse à 17°,5 la valeur 0,942. Un litre de lait, contenant en moyenne 40 grammes de matière grasse, renferme plus de 80 000 millions de globules de 0,005 millimètres de diamètre.

Fleischmann est arrivé par des considérations mécaniques à la conclusion que les globules ne sont pas librement suspendus dans le lait, mais qu'il y adhère une couche de matière étrangère qui augmente leur poids externe.

Nous étudierons successivement les principaux groupes de produits contenus dans le lait, en prenant comme type de ce liquide le lait normal de vache, savoir :

1° Les matières protéiques : caséine, albumine, etc.

2° Le sucre ;

3° Les matières grasses ;

4° Les sels minéraux.

I. Matières protéiques. — 1° *Caséine*. — Jahn a montré le premier (*Pflügers Archiv*, t. II) que le lait de vache ou le lait de femme filtré par pression ou aspiration à travers une paroi poreuse en argile cuite ne retient plus en solution que du sucre, de l'albumine et des sels, et ne contient plus de caséine précipitable par l'acide acétique. Ce fait a été confirmé par Kehrer (*Archiv für Gynäkologie von Credé und Spiegelberg*, 1871, t. II, p. 1) et par Duclaux, qui s'est servi du filtre en porcelaine dégourdie de M. Chamberland.

La caséine n'est donc pas un albuminat alcalin et n'existe pas dans le sang à l'état de véritable solution.

Ceci posé, trois suppositions se présentent à l'esprit : ou bien la caséine est utilisée pour former les enveloppes des globules graisseux ; ou elle se trouve dans le liquide aqueux interglobulaire sous la forme d'une gelée diffuse uniformément répartie ; ou enfin elle forme à la fois les enveloppes des globules et remplit le liquide interglobulaire.

En se fondant sur des observations microscopiques, Kehrer se croi autorisé à tirer les conclusions suivantes :

1° Les globules graisseux n'ont pas d'enveloppe formée de caséine ou d'une matière protéique.

2° Les cellules de la glande mammaire sont soumises pendant la lactation à un travail actif et continu de désagrégation ; elles se partagent en globules graisseux et en résidus protoplasmastiques de formes irrégulières.

3° Les débris des cellules se gonflent dans le sérum du lait, en formant un mucilage fluide qui maintient les globules graisseux en émulsion. Dans le lait frais, les débris des cellules gonflées ne sont pas visibles. Par le fait de la coagulation, ils apparaissent sous forme de grains et de grumeaux contenant des grains.

En s'appuyant sur l'action négative qu'exerce l'oxalate d'ammoniaque sur la chaux contenue à l'état de sel dans le lait, Eugling a été conduit à envisager la caséine du lait comme une combinaison de matière protéique (caséine) avec du phosphate tribasique de chaux, combinaison qui ne serait pas décomposable par l'oxalate d'ammoniaque. Ainsi, si à 100 centimètres cubes de lait frais et amphotère[1] on ajoute de l'oxalate d'ammoniaque, il ne se forme pas d'oxalate de chaux ; en effet, le résidu de la filtration étant lavé avec de l'eau chaude et dissous dans l'acide chlorhydrique, la solution étant neutralisée par un léger excès d'ammoniaque, puis acidulée avec de l'acide acétique, celle-ci ne fournit que quelques milligrammes d'oxalate de chaux, tandis qu'on aurait dû en trouver $0^{gr},3$ si toute la chaux du lait avait été précipitée.

Si l'on précipite le lait frais avec de l'alcool à 95 pour 100, le sérum filtré ne retient plus que 11 pour 100 de la chaux totale, et cette chaux n'est pas précipitable par l'oxalate d'ammoniaque.

Les combinaisons calcaires du lait offrent une grande analogie avec des sels basiques, dans lesquels la caséine jouerait le rôle d'acide. Elles sont facilement décomposables par l'acide acétique, l'acide lactique, l'acide tartrique et les acides minéraux forts. Elles rappellent les allures des composés aluminiques, qui sont à la fois doués de caractères acides et alcalins et offrent une grande tendance à former de sels basiques. La cuisson du lait ne donnant pas lieu à un changement appréciable dans la composition de la matière organique de la caséine modification au moyen de laquelle on pourrait expliquer pourquoi le ferment de la levure ne provoque plus la coagulation du lait cuit Eugling a tourné son attention du côté des matières minérales. D'après

1. Rougissant le papier bleu et bleuissant le papier rouge.

s expériences, sous l'influence de la cuisson du lait, une partie de acide phosphorique des phosphates alcalins contenus dans le sérum porterait sur la combinaison calcaire de la caséine, tandis que l'alcali evenu libre servirait à former un albuminat alcalin.

Dans la caséine du lait telle qu'on l'obtient en précipitant par l'alcool ou par le sel marin, le rapport entre l'acide phosphorique et la chaux est à peu de chose près le même que dans le phosphate tribasique de chaux (100 d'acide phosphorique pour 118 de chaux). Au contraire, pour la caséine précipitée du lait cuit on a trouvé ce rapport égal à $100Ph^2O^5$ pour 101 de CaO. Par le fait de ce transport, il se forme assez de combinaison protéique alcaline pour enrayer l'action de la présure. Celle-ci provoque la coagulation du lait cuit si on y ajoute 20 centigrammes d'acide phosphorique par litre, ou une quantité équivalente d'acides sulfurique, chlorhydrique, acétique ou lactique.

Eugling envisage l'action de la présure comme le résultat d'une décomposition du phosphate tribasique de chaux associé à la caséine; il se formerait un acialbuminat et un sel basique qui se précipite. Le sérum de lait frais obtenu avec l'alcool ou le sel marin ne contient pas de chaux précipitable par l'oxalate d'ammoniaque, tandis que celui du lait coagulé par la présure précipite par ce réactif : ce qui prouve que la présure décompose la combinaison calcique non précipitable par l'oxalate, et fournit une combinaison calcaire soluble, précipitable par l'oxalate.

Le lait de femme présente vis-à-vis des réactifs qui précipitent facilement la caséine du lait de vache une manière d'être qui pourrait faire croire à une nature spéciale de sa caséine. Saturé avec du sulfate de magnésie cristallisé, il ne s'épaissit pas sensiblement, et au microscope on n'observe pas d'indices sensibles de coagulation et de précipitation. En réalité, il y a coagulation, mais elle est masquée par la présence des globules de graisse. Si on introduit du sulfate de magnésie dans du lait de femme filtré sur un filtre mouillé et débarrassé ainsi de la majeure partie de ses globules, de manière à produire la saturation, on voit le liquide perdre peu à peu sa transparence et se remplir de flocons. Le liquide faiblement acidulé avec de l'acide acétique et bouilli devient opaque. La caséine du lait de femme peut être complètement précipitée si, après l'avoir exactement neutralisé par l'acide chlorhydrique, on y ajoute une à deux fois son poids d'alcool. Le précipité est blanc, volumineux, légèrement acide; dans l'eau il se gonfle et semble se dissoudre. Il se dissout facilement dans les acides étendus. Chauffé avec de la soude à 2 pour 100 et de l'acétate de plomb, il donne lieu à la formation de sulfure de plomb.

Pfeiffer et Schmidt ont démontré que, contrairement à ce que l'on

croyait d'abord, la caséine du lait de femme est précipitable par les acides[1], pourvu qu'on ne dépasse pas la limite nécessaire, un excès d'acide redissolvant aisément le précipité. Celui-ci est composé de flocons très petits et mous, tandis que le lait de vache fournit des flocons volumineux et consistants. Cette différence est surtout due, d'après Dagoel, à une teneur distincte en sels des deux laits. Si au lait de femme on ajoute les sels qui lui manquent, pour le rendre pareil sous ce rapport au lait de vache, on obtient avec l'acide acétique une précipitation en gros flocons, se déposant rapidement au sein d'un liquide clair; ils sont cependant moins compacts que ceux du lait de vache. Les caséines des deux espèces de laits ont été séparées par le même procédé, puis dissoutes avec le concours d'une douce chaleur dans le moins de lessive de soude possible; ces solutions étant ensuite filtrées sur un filtre mouillé ont été comparées au moyen de divers réactifs : alcool, tannin, chlorure de calcium, sulfate de magnésie, sous-acétate de plomb, sulfate de cuivre, azotate d'argent, azotate de mercure, sublimé corrosif, perchlorure de fer. Les résultats ont été identiques.

Si, au lieu de caséine de lait de femme purifiée, on emploie le lait lui-même neutralisé par l'acide acétique, on constate que la précipitation par l'alcool est moins facile. Le chlorure de calcium et le sulfate de magnésie à chaud ne donnent pas de précipités. Le bichlorure de mercure donne un précipité un peu soluble dans l'acide acétique, insoluble dans les lessives de soude, tandis que le précipité fourni par la solution de caséine purifiée est soluble dans ces deux réactifs.

Les deux caséines se comportent de même avec la pepsine chlorhydrique; elles se dissolvent en laissant un résidu de nucléine. Mises en suspension dans l'eau et traitées par des additions progressives de soude caustique étendue, elles communiquent toutes deux au liquide une réaction nettement acide, qui augmente à mesure qu'il se dissout plus de matière protéique. En continuant à ajouter de la soude, on arrive à la neutralité. Cet effet ne peut s'expliquer que par l'existence de deux caséinates de soude solubles, l'un acide et l'autre neutre.

Le lait de femme mis en digestion avec la pepsine acide, dans les mêmes conditions que le lait de vache, donne une peptone dont le pouvoir rotatoire est plus grand que celui de la peptone de vache.

Pour le lait de femme digéré $2\alpha_D = -79^\circ\ 5'$; pour le lait de vache digéré $2\alpha_D = -53^\circ\ 2'$.

La sérum-albumine digérée donne $2\alpha_D = -67^\circ\ 2'$.

La caséine digérée donne $2\alpha_D = -66^\circ\ 9'$.

1. Chlorhydrique ou acétique.

Cette différence s'explique si l'on admet que les diverses matières albuminoïdes donnent des peptones douées de pouvoirs rotatoires distincts. Le lait de femme contiendrait plus de substance protéique donnant de la peptone à pouvoir rotatoire élevé.

Les résultats publiés par Makris[1] sur la caséine du lait de femme ne s'accordent pas tout à fait avec ceux d'Eugling. L'auteur cité a examiné un grand nombre de laits de femmes de bonne constitution et saines. La réaction du lait était toujours alcaline. En s'aigrissant, il ne donnait jamais lieu à une coagulation nettement appréciable. Le sulfate de magnésie a donné les meilleurs résultats pour séparer la caséine. Ce sel est dissous jusqu'à saturation dans le lait, puis on ajoute 9 fois le volume d'une solution saturée de sulfate de magnésie. On filtre le liquide pour séparer la caséine en flocons qui s'est précipitée. Le liquide filtré opalescent est légèrement acidifié avec de l'acide acétique, qui précipite l'albumine, en présence du sulfate de magnésie. On peut enlever la graisse aux deux précipités par un traitement prolongé à l'éther, mais il est impossible d'enlever tout le sucre de lait et les sels solubles au précipité de caséine, sans en même temps redissoudre une partie de cette dernière. Il vaut mieux recueillir la caséine sur un filtre, laver avec la solution magnésienne saturée, jusqu'à élimination du sucre; on dégraisse ensuite à l'éther additionné d'un peu d'acide acétique, puis à l'alcool et finalement à l'eau chaude. Ainsi isolée, la caséine de lait de femme à l'état frais est grise, insoluble dans l'eau froide ou chaude, un peu soluble dans l'alcool, très soluble dans les alcalis; elle retient 2 pour 100 de matières minérales (sulfates, phosphates).

L'analyse élémentaire a donné en moyenne : carbone, 52,35; hydrogène, 7,21; azote, 14,65 pour 100.

La caséine de lait de vache, pure, est soluble dans l'eau, l'alcool et les alcalis, et contient : carbone, 53,62; hydrogène, 7,42; azote, 14,20.

La caséine de lait de vache est d'après cela un peu plus riche en carbone que celle de lait de femme; de plus, elle n'est pas entièrement insoluble dans le sulfate de magnésie saturé et présente à l'état de précipité une apparence physique distincte.

Makris, ayant isolé les caséines de laits de femme et de vache par précipitation avec l'alcool, a comparé leur solubilité dans l'eau : la caséine de femme a cédé $0^{gr},012$ de matière à 100 centimètres cubes d'eau à la température ordinaire, après 24 heures. Dans les mêmes conditions, la caséine de vache a perdu $0^{gr},062$.

La caséine de femme se dissout dans l'alcool à 85 pour 100, après

1. Sous la direction de Hoppe-Seyler. Strasbourg, *Dissertation inaugurale*, 1876.

24 heures, dans la proportion de 0gr,003; celle de vache, dans la proportion de 0gr,030.

Vu la faible solubilité dans l'alcool des matières protéiques du lait, surtout de celles du lait de femme, ce mode de précipitation est susceptible d'être utilisé pour le dosage.

Le lait de vache renferme généralement des matières extractives, en partie précipitables par le sous-acétate de plomb, en partie non précipitables; le lait de femme n'en contient pas.

Suivant Biedert, le lait de vache saturé de sulfate de magnésie fournit de suite un coagulum caillebotté, nageant dans un sérum clair; le lait de femme n'offre au microscope, après addition de sulfate de magnésie, aucune apparence de coagulation; mais si on l'acidule préalablement avec de l'acide acétique, il se sépare très vite un coagulum abondant et un petit-lait clair. Le sérum filtré donne successivement des précipités avec les réactifs suivants : I. par saturation complète avec le sulfate de magnésie, 0,15 à 0,71 p. 100; II. après addition d'acide acétique, 0,08 à 0,32 p. 100; III. par ébullition, 0,02 à 0,8 p. 100; IV. avec le tannin, 0,05 à 0,32 p. 100. Le lait de vache donne : I. 2,33 à 2,58 p. 100; II. 0,4 p. 100; III. 0,0; IV. 0,07 à 0,12 p. 100.

Albumine du lait. — Lorsqu'on a précipité le lait de vache ou de femme par l'acide acétique en excès, ou par l'acide acétique jusqu'à réaction légèrement acide et ensuite par l'acide carbonique, ou encore par le sulfate de magnésie ou le sel marin ajouté à saturation, ou au moyen de la présure, le liquide séparé par filtration du coagulum, liquide qui porte le nom de *petit-lait*, contient encore des matières protéiques, dont la plus importante se rapproche par ses caractères de l'albumine.

Elle se coagule en effet par la chaleur, comme l'albumine. Hoppe-Seyler l'envisage comme identique avec la sérine ou albumine du sérum. Suivant Pfeiffer, ce serait une albumine spéciale, à laquelle il donne le nom de *lactalbumine*. La lactalbumine commence à se séparer de ses solutions bien au-dessous de 60°, vers 20 à 25°. Elle se précipite plus facilement et plus vite du petit-lait chlorhydrique que du petit-lait acétique résultant de la séparation de la caséine par la méthode de Hoppe-Seyler; ce dernier ne commence à se troubler que vers 31-32°. La grande différence dans le début et la marche de la coagulation distingue nettement la lactalbumine de la séralbumine. De plus, le précipité obtenu en chauffant le petit-lait se dissout entièrement dans un excès d'acide; celui que donne la sérine ne se dissout que très incomplètement. L'albumine du lait purifiée ne se coagule pas spontanément; un excès d'acide chlorhydrique ne précipite rien de sa solution chlorhydrique; si l'on neutralise celle-ci par le carbonate de soude, elle ne trouble pas, même quand la solution est rendue alcaline; si on neutra-

se à chaud le liquide acide, il donne un trouble. Une solution de lactalbumine neutralisée à froid ou rendue alcaline se trouble un peu à chaud. Du petit-lait débarrassé par ébullition de son albumine étant mis en contact avec de la caséine coagulée par un acide reprend après filtration les propriétés d'une solution d'albumine du lait. Ce phénomène peut être répété indéfiniment. Pfeiffer pense d'après cela que l'albumine du lait se forme aux dépens de la caséine.

Le petit-lait bouilli et filtré contient une troisième substance protéique qui peut être séparée par évaporation; elle offre les propriétés de la caséine et se redissout dans beaucoup d'eau, ainsi que dans les alcalis, à froid et à chaud. La présure coagule ses solutions; celles-ci se coagulent spontanément, mais non par les acides, à froid et à chaud, caractères qui la distinguent de la caséine ordinaire. Après séparation de cette caséine soluble, on trouve encore une quatrième matière protéique précipitable par le tannin, et sur la nature de laquelle on ne peut faire que des suppositions. Elle peut être aussi bien envisagée comme peptone que comme caséine dissoute.

D'après ces résultats, Pfeiffer conclut que le lait ne renferme qu'une seule matière protéique qui serait décomposée par les acides, la présure, l'alcool, etc., en diverses modifications, qu'il désigne par les noms de : a *caséine* (caséine ordinaire), b *caséine* (lactalbumine), c *caséine* (caséine soluble spontanément coagulable), d *caséine* (caséine précipitable par le tannin).

Dans le lait de femme il n'y aurait pas de *a* caséine précipitable par les acides. Le lait de femme, additionné de très petites quantités d'acides minéraux ou organiques, se comporte comme le petit-lait de vache.

Eugling isole l'albumine du lait en procédant comme il suit : 50 à 60 litres de lait sont chauffés à 35°, après acidification spontanée. On filtre pour séparer la caséine. Le liquide est chauffé à 50° et filtré de nouveau. On porte alors à une température comprise entre 75 et 100° : l'albumine coagulée qui se sépare est lavée à l'eau, à l'alcool et à l'éther et séchée. Elle a donné à l'analyse :

Carbone	54,25
Hydrogène	7,19
Azote	14,76
Soufre	1,33
Cendres	2,13

Muno et Menazgi ont publié l'analyse suivante de la lactalbumine :

Carbone	53,74
Hydrogène	6,95
Azote	15,52
Soufre	1,35
Oxygène et cendres	22,24

qui tendrait à la rapprocher de la sérine; cependant, comme le font-re marquer ces savants, elle présente vis-à-vis des agents de précipitation certaines particularités qui tendent à la ranger entre la sérine et la caséine. A une température peu au-dessus de 0°, elle commence à se séparer du sérum de lait; la séparation augmente à mesure qu'on élève la température de 0° à 100°; à 100° la précipitation est complète, si le petit-lait a une réaction acide correspondant à 0gr,100 d'acide lactique pour 100 grammes de lait.

Sebelien procède de la manière suivante pour isoler les matières protéiques diverses du lait de vache : Celui-ci est saturé avec du chlorure de sodium, qui précipite la caséine; le liquide filtré, chauffé à 35°, donne un nouveau précipité, très peu abondant, composé en grande partie de phosphate de chaux, associé à une matière albuminoïde qui n'a pu être examinée à cause du faible rendement. Le liquide filtré est ensuite saturé avec du sulfate de magnésie. Il se sépare une petite quantité de flocons paraissant formés de globuline, dont les solutions dans le chlorure de sodium se coagulent entre 74° et 76°. Elle est incomplètement précipitable par le sel marin, complètement précipitable par le sulfate de magnésie. Ces caractères la rapprochent de la paraglobuline du sérum.

Après séparation de ce précipité de globuline, on ajoute au liquide 0,25 pour 100 d'acide acétique, qui précipite la lactalbumine. Ce corps a été purifié par solution dans l'eau, neutralisation exacte de la solution et reprécipitation par le sulfate de magnésie à saturation, qui sépare encore un peu de globuline; on filtre et on acidule avec de l'acide acétique. Ces opérations peuvent être répétées. Finalement, on exprime, on dissout dans l'eau, on neutralise et on soumet à une dialyse énergique. Le liquide dialysé est précipité par un excès d'alcool, le précipité est lavé à l'alcool fort et à l'éther. La lactalbumine, ainsi isolée, se présente sous la forme d'une poudre ténue, soluble dans l'eau. Une solution de lactalbumine peu chargée de sel, chauffée, devient opalescente vers 62°-67°, mais la coagulation proprement dite n'apparaît que vers 72°. Si on augmente la dose de sel contenue dans la liqueur, la coagulation est retardée jusque vers 80°-84°. Cette albumine a donné à l'analyse :

Carbone	52,19
Hydrogène	7,18
Azote	15,77
Soufre	1,73

Son pouvoir rotatoire est $\alpha_D = -36°,4$ à $-36°,98$; ce qui prouverait que l'albumine du lait diffère de la sérine.

Tout le monde sait que le lait soumis à la cuisson se recouvre d'un

ıu ou membrane insoluble. Cette peau est formée aux dépens de la séine, du moins en grande partie, car son poids peut dépasser de aucoup celui de l'albumine. On constate du reste que le lait a perdu la caséine après soustraction de cette peau.

En faisant bouillir du lait, tout en dirigeant à sa surface un coumt d'air frais et en remplaçant par des additions progressives l'eau vaporée, on observe, après formation de la peau, que le lait renferme ncore de la caséine, mais qu'il est privé d'albumine. Sembritzki, qui ı fait cette expérience, pense qu'une délimitation nette entre la caséine t l'albumine n'est pas possible, vu que la caséine peut dans certaines conditions être éliminée par la chaleur à l'état insoluble. Si l'albumine qui disparaît se coagulait à la manière de l'albumine pure de l'œuf, elle ne viendrait pas à la surface, mais se trouverait répandue en flocons dans la masse du liquide. En réalité, le lait ne contiendrait pas, selon lui, de matière coagulable par la chaleur seule. Ce n'est que dans des conditions spéciales qu'il y a séparation superficielle de matière protéique insoluble.

Joh. Schmidt a également étudié comparativement les matières albuminoïdes des laits de vache et de femme. D'après lui, ces deux laits renferment les mêmes principes, mais en proportions différentes. Il précipite la caséine par la méthode de Hoppe-Seyler légèrement modifiée. Le mélange de lait et d'eau est faiblement acidulé avec de l'acide acétique à 0,4 pour 100; puis on chauffe à 40° centigrades, et on y dirige pendant une demi-heure un courant d'acide carbonique. Au bout de 24 heures de repos, le précipité est lavé à froid et à chaud avec de l'acide acétique à 0,1 pour 100, puis lavé à l'alcool et finalement dégraissé à l'éther et lavé avec l'eau acide, tant que le liquide filtré fournit un précipité appréciable avec le tannin. On sèche à 120° et on pèse.

Le liquide est neutralisé jusqu'à réaction faiblement acide et porté à l'ébullition pour séparer l'albumine, qu'on lave à l'eau, à l'alcool et à l'éther, et qu'on sèche à 120° pour la pesée.

Pour doser l'ensemble des matières protéiques du lait, on mélange 10 centimètres cubes de lait avec 10 centimètres cubes d'une solution de sel marin à 20 pour 100, et on ajoute 40 centimètres cubes d'une solution de tannin à 4 pour 100. Après trois jours de repos, à la température ordinaire, on filtre sur un filtre taré, on lave avec une solution de tannin à 0,5 pour 100, à l'alcool absolu froid et chaud, enfin à l'éther; on sèche et on pèse. Le résultat obtenu est généralement supérieur à la somme des poids de l'albumine et de la caséine. Cette différence est due, d'après Schmidt, à la présence dans le lait d'une troisième matière protéique, qui serait l'hémialbumose. L'hémialbumose se distinguerait par les *caractères suivants* :

Si à 2 centimètres cubes d'une solution à 2 pour 100 d'hémialbumose on ajoute 1 goutte d'acide minéral étendu à 0,4 pour 100, il forme un précipité floconneux, léger, qui se redissout après addition de 2 nouvelles gouttes d'acide. Le précipité se redissout aussi par la chaleur et se reforme par refroidissement; 2 à 4 gouttes d'alcool provoquent un trouble; une plus forte proportion donne un précipité qui se dissout à chaud. Une goutte de tannin à 4 pour 100 fournit un précipité en grande partie soluble à chaud. L'acide acétique et le ferrocyanure de potassium précipitent; le précipité disparaît à chaud et reparaît par refroidissement. L'acide carbonique provoque un trouble. La pepsine chlorhydrique peptonise facilement l'hémialbumose sans fournir de résidu de nucléine. L'hémialbumose offre le caractère du biuret.

Schmidt a trouvé les proportions suivantes pour les trois matières protéiques dans 100 de lait :

Caséine.	0,6573,	soit	49,8	pour 100 de matières protéiques.
Albumine.	0,3382,	—	25,7	
Hémialbumose	0,3224,	—	24,5	

Millon et Commaille ont signalé dans le petit-lait débarrassé de caséine et d'albumine une matière protéique précipitable par le nitrate mercurique; ils lui donnent le nom de *lactoprotéine*. Pour isoler la lactoprotéine, on précipite le lait écrémé par de l'acide acétique à 1 pour 100; on filtre la caséine et on élimine l'acide acétique par une ébullition prolongée, en remplaçant l'eau évaporée; on filtre de nouveau pour séparer l'albumine, puis on neutralise par le carbonate de soude, qui précipite encore un peu d'albumine. On filtre et on ajoute de l'acétate de mercure jusqu'à cessation de précipitation, et en évitant d'en mettre un excès qui redissoudrait le précipité formé. Celui-ci est lavé à l'alcool à 50-60 pour 100, délayé dans l'eau et décomposé par l'hydrogène sulfuré; on filtre et on évapore à sec à une douce chaleur. Ainsi obtenue, la lactoprotéine n'est pas précipitable par la chaleur, par l'alcool à 95 pour 100, par les alcalis, les acides et les sels neutres; elle est complètement précipitée par le tannin, le sous-acétate de plomb avec addition d'une solution alcoolique d'ammoniaque, par l'azotate et l'acétate mercurique. Ces précipités sont facilement solubles dans les acides et dans un excès de précipitant. L'éther précipite la lactoprotéine de ses solutions alcooliques, sous la forme d'une masse semi-fluide. Les solutions aqueuses et alcooliques sont jaunâtres, à réaction acide; par l'évaporation, elles se colorent de plus en plus et deviennent brunes. La solution aqueuse de lactoprotéine dissout l'albumine et n'empêche pas la coagulation de ce dernier corps par la chaleur; le lait en contient de 1 à 1,5 pour 100. D'après l'ensemble de ses caractères, la lactoprotéine

se rapproche beaucoup de certaines leucéines formées par le dédoublement des matières albuminoïdes sous l'influence de l'hydrate de baryte La lactoprotéine a une composition qui peut être représentée par la formule $C^{144}H^{122}Az^{18}S^{2}O^{44}$ et le composé mercurique renfermant 20 pour 100 d'oxyde de mercure serait

$$2\,[HgO\,C^{144}H^{122}Az^{18}S^{2}O^{44}] + 5H^{2}O$$

(Millon et Commaille, Palm).

Selmi a nié la présence de la lactoprotéine dans le lait frais. En opérant rapidement et à basse température avec du lait frais, sans le secours des acides et des sels métalliques, l'auteur n'a pu rencontrer de principe qui ne précipite que par le nitrate mercurique, comme l'ind quent Millon et Commaille. Pour constater ce résultat, Selmi commence par filtrer le lait à basse température, afin de séparer la caséine en suspension. Cette caséine n'est pas insoluble; elle se trouve à l'état floconneux et se dissout si l'on ajoute de l'eau. Le lait filtré est additionné de 1/5 de son volume d'alcool absolu, qui précipite la caséine dissoute. Au liquide filtré on ajoute encore 4/5 de volume d'alcool absolu, qui provoque la séparation d'un corps distinct de la caséine, la *gélactine*, corps qui est beaucoup plus soluble que les deux premiers et qui offre une réaction alcaline plus marquée. Si on acidule préalablement et faiblement la liqueur avec de l'acide lactique, le précipité fourni par l'alcool possède une réaction acide; mais il reprend sa réaction alcaline lorsqu'on le dissout à plusieurs reprises dans l'eau en le reprécipitant à chaque fois par l'alcool. La présure ne coagule que la caséine en suspension; mais si on chauffe préalablement le petit-lait à l'ébullition, la présure y précipite aussi la caséine dissoute et une partie de la gélactine. La solution aqueuse de gélactine se trouble vers 60°, mais ne donne des flocons qu'à 95°-100°; pour le reste, elle se comporte comme une solution d'albumine.

Peptones dans le lait. — Hofmeister avait démontré l'absence de peptones dans le lait frais de femme ou de vache.

Schmidt Mülheim est arrivé à d'autres résultats. Il a cherché à prouver que les réactifs employés pour précipiter la caséine et l'albumine font disparaître des quantités notables de peptone. Ainsi du lait additionné artificiellement de peptone ne donnerait plus de précipité par l'acide phosphotungstique après élimination de la caséine et de l'albumine par le procédé Hoppe-Seyler, et traitement subséquent par l'hydrate de plomb. De plus, le sucre de lait rendrait incertaine la recherche et le dosage de la peptone au moyen de la réaction du biuret. Des solutions de peptone d'un titre connu, renfermant 10 pour 100 de

sucre de lait, n'ont plus révélé que le tiers ou le quart de la peptone réelle.

La méthode de Ritthausen (précipitation de l'albumine et de la caséine au moyen du sulfate cuivrique) fait également disparaître la majeure partie de la peptone. Il n'en serait pas de même avec la méthode Salkowsky, consistant à précipiter les matières albuminoïdes en dissolvant dans le lait du chlorure de sodium solide et en ajoutant une solution saturée de sel marin contenant de l'acide acétique. L'albumine est entièrement précipitée, tandis qu'une solution pure de peptone n'est nullement troublée; mais il n'est pas certain qu'en traitant ainsi une solution albumino-caséique peptonisée, la caséine et l'albumine n'entraînent pas en se séparant une portion de la peptone. Pour éliminer l'action perturbatrice du sucre de lait, Selmi précipite par l'acide phosphotungstique le liquide privé de caséine et d'albumine par la méthode Salkowsky. Le précipité est lavé à l'acide chlorhydrique dilué, puis dissous dans une lessive de soude; la solution peut alors servir à la recherche colorimétrique, par la réaction du biuret.

Suivant Dogiel, ni le lait de femme ni celui de vache ne renferment de doses appréciables de peptone. On étend 1/2 à 1 litre de lait de son volume d'eau; on précipite les matières albuminoïdes par le perchlorure de fer; le précipité est lavé à l'eau chaude; les liqueurs filtrées sont additionnées de 0.1 volume d'acide chlorhydrique concentré, puis d'acide phosphotungstique. Le précipité est recueilli, lavé à l'eau chargée d'acide sulfurique au vingtième, puis dissous dans la soude caustique avec assez d'eau pour former 40 à 50 centimètres cubes. Le liquide jaune clair donne nettement la réaction du biuret; mais, comme elle pourrait être due à un reste de matière protéique, on reprécipite une seconde fois par le perchlorure de fer. A cet effet, on élimine l'acide phosphotungstique par le chlorure de baryum et l'excès de baryte par un léger excès d'acide sulfurique; puis on ajoute assez de perchlorure de fer pour enlever au liquide la propriété de précipiter par l'acide ferrocyanhydrique. A partir de ce moment le liquide n'offre plus la réaction du biuret. Dogiel s'est de plus assuré que l'on peut retrouver la peptone ajoutée au lait, mais avec une perte moyenne et assez constante de $0^{gr},0024$ pour 100 centimètres cubes de liquide final soumis à l'essai colorimétrique. Cette perte est indépendante de la dose de peptone ajoutée.

On élimine les matières protéiques en versant assez de perchlorure de fer pour que le liquide clair, qui surnage le précipité, ne se trouble plus par l'acide ferrocyanhydrique; le mélange, remué fréquemment, est filtré après 10 à 20 heures; on filtre, on ajoute de la soude et de l'acide phosphorique pour éliminer la magnésie, et on procède à

'essai colorimétrique, en employant comme terme de comparaison la olution de peptone que l'on avait ajoutée au lait.

Nous résumons ici un travail de Danilewsky et Radenhausen, qui ont arrivés à des résultats différents de ceux que l'on admet généralement.

Suivant Hammarsten, le lait ne renfermerait que deux matières protéiques : la caséine et l'albumine. Danilewsky et Radenhausen ont repris ı question des matières albuminoïdes du lait en se fondant sur les cririums suivants, résultant de leurs travaux :

Sous l'influence des acides et des alcalis, avec ou sans le secours de ı pepsine ou de la pancréatine, les matières albuminoïdes se changent ı peptones, en passant par des états intermédiaires. Les acides et la epsine d'une part, les alcalis et la pancréatine d'autre part, fournissent eux séries distinctes :

Dans la série alcaline (pancréatique) apparaît un groupe formé de uatre corps, que les auteurs désignent par le nom générique de comsés *protalbiques*.

Ces corps sont de nature acide, solubles dans l'alcool chaud à 0 pour 100, insolubles ou peu solubles dans l'eau. Ils saturent les calis à la température ordinaire, mais ne s'unissent pas aux acides. eur formation aux dépens des matières protéiques est accompagnée une séparation partielle du soufre (sous forme de sulfure) et de phosnate de chaux. Ces quatre corps protalbiques ont reçu les noms sui ants : 1° protalbine, formée directement aux dépens de l'albuminoïde ; ' protalbinine, dérivée de la protalbine ; 3° protalborangine et 4° proılboroséine. Cette dernière, en subissant une nouvelle transformation, asse à l'état de peptone soluble dans l'eau.

Dans la série acide (pepsinique) se trouve un groupe de trois corps orrespondant au groupe protalbique, et qui a reçu le nom de *syntorotalbique*. Leur réaction est neutre ; ils ne forment pas de combinai ons avec les alcalis à la température ordinaire, mais s'unissent aux cides minéraux ; leur fonction est basique. Ils sont insolubles dans eau, solubles dans l'alcool chaud à 50 pour 100, d'où ils se séparent ır refroidissement. Ils renferment tout le soufre et le phosphate calıire de la matière albuminoïde qui a servi à les former. Le dernier rme du groupe syntoprotalbique se change directement en peptone luble. Les divers termes de ces deux groupes peuvent régénérer la bstance protéique d'origine.

Un mélange de matière albuminoïde et de protalbine étant précipité une solution, le précipité forme un tout intime qui offre les proiétés de la caséine et auquel Danilewsky donne le nom de *caséine tificielle*.

La caséine naturelle serait un semblable mélange, constitué par une espèce spéciale d'albumine, distincte de celle de l'œuf, et par des dérivés protalbiques.

Pour purifier la caséine, les auteurs précipitent peu à peu par de l'acide chlorhydrique fortement dilué du lait écrémé étendu de 4 à 5 volumes d'eau. Le précipité est séparé du petit-lait par filtration sur un linge; délayé dans l'eau, il est lavé par décantations répétées avec de l'eau distillée. La caséine est ensuite broyée et dissoute dans l'ammoniaque étendue, jusqu'à réaction amphigène; le liquide est filtré, reprécipité par l'acide chlorhydrique très dilué, lavé à l'eau distillée et épuisé par l'éther. L'emploi de l'acide acétique prescrit par Hammarsten ne serait pas avantageux suivant Danilewsky, car on ne reprécipite guère ainsi que de la protalbine, lorsque la solution de caséine contient de l'acétate de soude formé aux dépens de la soude de la liqueur.

La caséine obtenue par la méthode précédente a une réaction acide; elle se dissout facilement dans les alcalis et dans les acides étendus, dans l'eau de chaux et dans les solutions des sels à réaction alcaline. Elle donne des cendres. Par ébullition avec la soude à 2 pour 100, elle perd du soufre sous forme de sulfure. La caséine humide, bouillie avec de l'alcool absolument neutre à 50 pour 100, cède à l'alcool les composés protalbiques, qui, après filtration à chaud, se déposent en flocons par refroidissement, tandis qu'il reste sur le filtre de l'albumine encore mélangée de protalbines.

Les protalbines caséeuses sont solubles dans l'alcool chaud à 50 pour 100. Leur réaction est acide; elles ne laissent pas de cendres et ne cèdent pas de soufre à la solution de soude à 2 pour 100.

Pour préparer la caséoalbumine pure, Danilewsky broie le résidu non dissous du premier traitement alcoolique avec de l'eau distillée et le redissout avec précaution dans l'ammoniaque très étendue; on précipite par l'acide chlorhydrique très dilué, et on reprend par l'alcool bouillant à 50 pour 100. On répète cette opération jusqu'à ce que le précipité nouvellement formé ne cède plus rien à l'alcool bouillant à 5 pour 100.

La caséoalbumine renferme 1,14 pour 100 de matières minéral et 1,23 pour 100 plus de soufre que la caséoprotalbine. Cet excès soufre peut être éliminé sous forme de sulfure par la soude à 2 po 100. La réaction est faiblement acide; elle ne neutralise aucun acid Si on la maintient pendant 24 heures, à la température ordinaire, contact avec un excès d'une solution caustique de soude à 1 pour 10 elle perd du soufre et du phosphate de chaux, et se convertit en cas protalbine. Réciproquement, si l'on dissout la caséoprotalbine da

eau de chaux, et si l'on ajoute à la solution de l'alcool contenant de l'acide phosphorique, on change celle-ci en caséoalbumine. Cette même transformation est provoquée par la présure, en présence de la chaux et de l'acide phosphorique. D'après Danilewsky, l'action de la présure sur le lait est due à la transformation de la caséoprotalbine en caséoalbumine.

On peut se demander où la protalbine prend le soufre qui lui est nécessaire pour cette transformation.

La protalbine préexisterait dans le lait, d'après Danilewsky, et ne se formerait pas sous l'influence des acides ou de la présure. En effet, du lait étendu, bouilli avec son volume d'alcool fort et filtré à chaud fournit une liqueur à réaction acide, qui dépose par refroidissement des flocons ayant tous les caractères de la protalbine.

Pour étudier au point de vue où il s'est placé les principes albuminoïdes du petit-lait, Danilewsky ajoute petit à petit au lait une solution d'acide phosphorique normal, jusqu'à commencement de coagulation. Le liquide est abandonné à lui-même pendant quelque temps. On filtre pour séparer le coagulum ; le liquide filtré est additionné d'eau de chaux, jusqu'à réaction légèrement alcaline ; on sépare le précipité de phosphate de chaux et on le lave à l'eau distillée. Ce phosphate entraîne une matière albuminoïde, que l'on peut extraire avec de la soude à 1 pour 100 ; elle donne les réactions de Millon et de Pettenkoffer et la réaction xanthoprotéique ; elle n'abandonne pas de soufre à la soude à 2 pour 100 chaude ; elle contient 1,02 pour 100 de soufre et 0,59 pour 100 de matières minérales. Danilewsky lui donne le nom d'*orroprotéine*.

La liqueur séparée du précipité de phosphate de chaux est acidulée avec de l'acide acétique, évaporée au cinquième à basse température ; on y ajoute ensuite son volume d'alcool à 95 pour 100 et on porte à l'ébullition. Le précipité qui se forme est réuni sur un filtre, broyé et successivement épuisé par l'ammoniaque étendue et l'acide chlorhydrique à 1 millième et dégraissé par l'éther. Ce produit est insoluble dans l'eau, l'alcool, les acides étendus et les sels à réaction alcaline. Il cède à la soude à 2 pour 100 et chaude une certaine quantité de soufre ; il renferme 1,3 pour 100 de soufre et 0,88 pour 100 de matière minérale et ressemble à la matière protéique extraite des globules du lait.

L'alcool retiré par filtration du précipité précédent fournit après 24 heures de repos des flocons de lactosyntoprotalbine, contenant 1,61 pour 100 de soufre et 2,21 pour 100 de matières minérales.

Le nouveau liquide filtré, amené par concentration à 200 centimètres cubes et additionné de 4 à 5 volumes d'alcool à 95 pour 100, donne un précipité de sucre de lait mélangé d'une petite quantité de matière albu-

minoïde; on traite le précipité par l'acide chlorhydrique à 1 pour 1000, on neutralise par l'ammoniaque et on reprécipite par l'alcool, ce qui fournit le syntogène lactique, générateur direct de la peptone. Enfin, la solution alcoolique d'où se sont séparés le sucre et le syntogène lactique est ramené par distillation à 300 centimètres cubes et précipité par le sous-acétate de plomb. On lave le précipité, on le décompose par l'acide sulfurique en proportions exactes, on filtre et on évapore à consistance sirupeuse. On en retire, par précipitations fractionnées avec de l'alcool, de la peptone, de la pseudopeptone et du lactosyntogène.

Pour isoler la matière protéique qui accompagne la graisse dans les globules du lait, on ajoute au lait frais assez d'ammoniaque pour lui donner une réaction faiblement alcaline, puis un peu d'alcool et on filtre à basse température sur du bon papier. Les globules restés sur filtre sont broyés avec de l'alcool fort ; le résidu est lavé et la graisse est dissoute dans l'éther chaud ; il reste une poudre blanche, que l'on traite successivement par l'acide chlorhydrique à 1 pour 1000 et par de l'alcool ammoniacal à 10 pour 100 ; on filtre, on lave à l'alcool fort et on sèche à l'éther. Le corps ainsi isolé est insoluble dans l'ammoniaque étendue, peu soluble dans les alcalis caustiques étendus. Il donne du sulfure lorsqu'on le chauffe avec de la lessive de soude caustique à 2 pour 100 ; contient 3,48 pour 100 de matières minérales et 1,31 pour 100 de soufre. Il donne les réactions de Millon et du biuret.

Lubawin a cherché à établir la présence de la nucléine dans le lait de vache.

On sait que la nucléine séchée à la température ordinaire ne perd pas sa solubilité dans les alcalis si on la chauffe à sec à 110°. Au contraire, la nucléine hydratée étant chauffée pendant quelques heures à 110° se change partiellement en un produit insoluble dans les solutions de carbonate de soude à 1 pour 100. Par une ébullition prolongée avec l'eau elle est décomposée. Après 30 heures d'ébullition la teneur primitive en phosphore (3,39 pour 100) s'abaisse à 2,3 pour 100 ; après 86 heures d'ébullition elle n'est plus que 0,75 pour 100. On peut alors démontrer dans le liquide filtré la présence du phosphore et d'une matière azotée. Lorsqu'on dissout la nucléine dans une solution de carbonate de soude à 1 pour 100 et qu'on précipite par l'acide chlorhydrique, une portion du produit se change en une matière albuminoïde offrant les réactions de l'albumine et contenant du phosphore non diffusible ; l'ébullition avec une solution d'hydrate de baryte convertit cette albumine en phosphate barytique et en une substance ressemblant à l'albumine coagulée (?).

La caséine du lait, précipitée par l'acide acétique, perd son phosphore par une ébullition prolongée avec l'eau. Après 30 heures d'ébullition,

ɔstance non dissoute ne renferme plus que 0,49 pour 100 de hore au lieu de 1,24 pour 100. Après 95 heures il n'en reste plus ,18.

fractionnant la précipitation par un acide de la caséine dissoute ıne solution alcaline de carbonate de soude, Lubawin n'a pas pu r à isoler une fraction plus riche en phosphore que les autres. Il ɔne peu probable que, malgré les analogies relevées plus haut, éine soit un mélange de nucléine et de matières protéiques non horées. Tout ce que l'on peut dire, c'est que le phosphore de éine est dans le même état que dans la nucléine. D'après Lubawin, s'y trouverait pas à l'état de phosphate.

nter Blyth a étudié le précipité formé par le nitrate mercurique le lait de vache débarrassé de caséine et d'albumine. Il y trouva, un peu d'urée, deux corps distincts; on les sépare en précipitant sous-acétate de plomb la solution obtenue en mettant le précipité ırique en suspension dans l'eau, décomposant par l'hydrogène sul- filtrant et chassant l'hydrogène sulfuré en excès. Le précipité ɔique aurait pour formule $C^{54}H^{78}Az^{4}O^{15}(PbO)^{25}$ et serait une com- ɜon d'oxyde de plomb et d'un composé azoté auquel l'auteur du l donne le nom de *galactine*. Après élimination de l'excès de plomb le liquide séparé du dépôt de galactine plombique, on peut pré- r par le nitrate mercurique un second produit azoté, le lactobrome AzO^{6}, de couleur jaune orangé, soluble dans l'eau et dans l'alcool l et d'aspect résineux. Ces faits ont besoin d'être contrôlés.

lm a reconnu dans le lait la présence d'une matière colorante qu'il n'a pu isoler à l'état de pureté. Le lait écrémé est évaporé à u bain-marie; le résidu est repris par l'eau froide; on filtre pour er la caséine et l'albumine; le liquide filtré est de nouveau évaporé ; le résidu épuisé par l'alcool à 95 pour 100 fournit une solution qu'on évapore à consistance oléagineuse, puis on ajoute 3 à umes d'alcool à 95 pour 100 et on filtre. Le liquide contient une ɜre colorante précipitable par le sous-acétate de plomb; les alcalis iques la font virer au jaune orangé et au brun foncé. L'acide acé- et l'acide sulfurique la colorent en rose. La préexistence de cette ɜre colorante ne nous semble pas sufifsamment établie. Peut-être ɜnd-elle naissance que pendant l'évaporation à sec. Son impor- est du reste tout à fait secondaire.

us avons résumé dans les pages précédentes l'état actuel de nos aissances touchant les matières protéiques et azotées contenues le lait et les travaux qui ont paru sur cette question depuis ɜ à dix-huit ans. L'accord, comme on le voit, n'est pas complet i les savants et il est assez difficile de dégager de cette étude une

vue absolument nette et précise. La faute en est en partie aux difficultés inhérentes au sujet, à la nature changeante des corps que l'on a à étudier; mais elle tient aussi, pensons-nous, aux méthodes d'investigation adoptées jusqu'à présent. Tant que dans l'examen de substances incristallisables à poids moléculaire élevé, tels que les composés protéiques, qui subissent si facilement de légères modifications sous l'influence de divers agents réputés peu énergiques, on se contentera de recourir à des réactions purement qualitatives, à l'influence précipitante ou dissolvante de telle ou telle substance, on arrivera à des conclusions incertaines et souvent contradictoires, car les phénomènes provoqués par un même réactif diffèrent souvent beaucoup, suivant le mode d'emploi et une foule de conditions diverses : température, concentration du réactif et du liquide sur lequel il agit; présence de sels et de substances étrangères autres que celles que l'on vise, etc., etc.

C'est pour cette raison que nous avons cru devoir dans notre résumé des travaux relater exactement, d'après le mémoire original, les circonstances exactes dans lesquelles opérait l'auteur, malgré les longueurs un peu fatigantes que cette précaution introduisait dans l'exposé des faits.

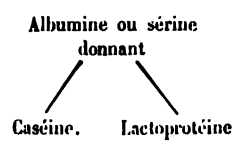
Nous pensons que l'on arriverait à des conclusions plus fermes et d'une application plus utile dans l'appréciation des phénomènes chimiques dont l'organisme est le siège en ne s'arrêtant pas trop à des détails, tels que la plus ou moins grande facilité de précipitation par tel ou tel réactif, utilisée pour distinguer une substance protéique d'une autre, mais en poussant plus avant dans la constitution chimique intime des corps que l'on veut distinguer. Là où, à cause des différences trop faibles qu'elle signale, l'analyse élémentaire ne suffit plus pour établir une distinction nette et indiscutable entre deux produits voisins, l'examen qualitatif et quantitatif des termes du dédoublement sous l'influence de l'hydrate de baryte à température élevée peut servir de point d'appui solide pour une conclusion. Ainsi, par exemple, l'analyse élémentaire ne révèle pas de différences très notables entre la composition élémentaire de la caséine et celle de l'albumine, tandis que le dosage de l'azote mis en liberté sous forme d'ammoniaque par la surchauffe avec l'hydrate de baryte montre de suite que l'on a affaire à deux corps de constitution distincte, puisque l'un (l'albumine) perd 4,1 pour 100 d'azote à l'état d'ammoniaque, tandis que l'autre (la caséine) en perd seulement 2,9 à 3,0 pour 100. Puisque l'on hésite encore, après l'essai d'une foule de réactions, sur la question de l'identité ou de la non identité des caséines de vache et de femme, il y aurait certainement intérêt à rechercher si ces corps n'offrent pas de variations de l'ordre de celles que nous venons d'indiquer.

Pour donner à des recherches de ce genre toute l'ampleur et toute la valeur qu'on est dès maintenant en droit de leur attribuer, il est nécessaire, avant tout, de classer systématiquement les matières protéiques en groupes, en se fondant non plus sur des réactions variables sous l'influence de mille conditions, mais sur les résultats fournis par l'étude de leur constitution intime. En attendant que ce travail, forcément très long et très pénible, soit terminé, on pourra toujours y apporter des matériaux utiles en procédant comme nous venons de le dire.

Quoi qu'il en soit et en résumé, nous pouvons affirmer que le lait renferme surtout trois genres ou espèces de matières protéiques : les unes se rapprochent par leurs propriétés générales de la caséine du lait, caractérisée par son peu de solubilité dans l'eau pure et dans l'eau acidulée, sa solubilité dans les carbonates alcalins et dans l'ammoniaque; les autres se rapprochent surtout de l'albumine ou de la sérine; enfin les troisièmes semblent voisines par leurs allures de certains produits plus simples formés par dédoublement incomplet des matières albuminoïdes.

Caséine, albumine, lactoprotéine, tels sont les trois types importants qui représentent les matières protéiques du lait.

La caséine se rapproche par quelques caractères de l'hémiprotéine, et la lactoprotéine se rapproche de l'hémialbumine. Nous avons vu que l'hémiprotéine insoluble dans l'eau acide et l'hémialbumine soluble dans l'eau prennent naissance par un premier dédoublement qu'éprouve l'albumine coagulée bouillie avec de l'eau chargée d'acide sulfurique. De là à la pensée que dans la glande mammaire l'albumine du sérum éprouve un dédoublement de ce genre, donnant d'une part de la caséine et d'autre part de la lactoprotéine, il n'y a qu'un pas. Ce n'est encore là qu'une hypothèse, mais qui vaut la peine d'être soumise à l'épreuve de l'expérience; car si l'on arrivait à une conclusion positive et conforme, le mécanisme chimique de la formation des matières azotées du lait serait notablement éclairci, et les trois groupes de composés dont la présence est indiscutable dans ce liquide se relieraient par des relations de transformation très nettes. On aurait :



Sucre contenu dans le lait. — Le sucre du lait est un principe unique, parfaitement défini dans sa composition et ses propriétés et que nous avons étudié à l'occasion des saccharoses dans le corps de l'ouvrage. Il ne fait jamais défaut, est de même nature quelle que soit l'ori-

gine du lait et s'y rencontre en proportions variables avec l'espèce animale et les conditions physiologiques et pathologiques. Il représente dans l'unique nourriture des petits à la mamelle l'élément hydrocarboné nécessaire à leur développement régulier.

On ne sait encore rien de précis sur l'origine de la galactose ou sucre de lait. Le sang n'en contient pas, on n'a pu y déceler que de la glucose. D'un autre côté, on a cherché sans succès jusqu'à présent à démontrer l'existence d'une substance glycogène dans la glande mammaire en activité. Ritthausen a observé, dans l'extrait éthéré du précipité formé au moyen du sulfate de cuivre dans le lait étendu, de petites quantités d'un corps tenu en suspension, très soluble dans l'eau, et qui, après ébullition avec de l'acide sulfurique étendu, réduit la liqueur de Fehling; ce corps paraît être assez voisin de la dextrine.

Par un grand nombre de titrages de sucre au moyen de la liqueur de Fehling, Schroeder a trouvé que le sucre ne varie pas notablement chez la même vache à diverses époques de la lactation et d'une vache à l'autre. Il n'en est plus de même d'une espèce animale à l'autre. Ce résultat peut être utilisé pour juger certaines questions de falsification.

Des graisses du lait. — La matière grasse contenue dans le lait est composée de glycérides neutres; elle se trouve en suspension dans le liquide albumineux sous forme de très petits globules de diamètres variant de 0,0009 à 0,009 de millimètre. En les divisant en trois classes, dont la première comprend tous les globules ayant un diamètre minimum de 0,004125 de millimètre, dont la seconde comprend les globules d'un diamètre inférieur à 0,004125 et supérieur à 0,002475, et enfin dont la troisième comprend les globules d'un diamètre inférieur à 0,002475, la proportion numérique entre les trois classes de globules est représentée par les nombres 12 à 17,2 pour la première classe, 25 à 56,5 pour la seconde, et 52 à 75 pour la troisième.

Le volume moyen des globules de la première classe est de 0,000000060145 de millimètre cube, celui des globules de la seconde est de 0,000000019816, et celui des globules de la troisième de 0,000000002957.

Le nombre des globules par millimètre cube de lait est compris entre 2,6 à 11,1 millions; en moyenne 5,6 millions. Par des mesures de diamètre et en comptant les globules, Bohr est arrivé à déterminer assez approximativement la quantité réelle de graisse contenue dans le lait et à se rapprocher des résultats de l'analyse directe.

La densité des graisses de divers laits peut varier à 15° de 0,949 à 0,996.

Soxhlet n'admet pas l'existence d'une enveloppe spéciale aux globules graisseux. L'opinion de l'existence d'une enveloppe s'appuie surtout sur ce fait que l'éther ne dissout la graisse du lait que lorsqu'on a ajouté de l'acide acétique ou un alcali. Or on peut arriver à dégraisser le lait par l'éther après addition d'une quantité d'acide acétique suffisante pour convertir à peu près tout le phosphate de soude en phosphate acide, mais insuffisante pour provoquer la coagulation. Si ensuite on fait passer dans le liquide un courant d'acide carbonique, la caséine se sépare en entraînant la graisse, qui se laisse aisément dissoudre dans l'éther. Il est évident qu'ici l'acide acétique ne peut agir comme dissolvant d'une enveloppe protéique des globules. Il détruit l'état émulsif du lait.

Il est probable, vu la sphéricité parfaite des globules, qu'ils contiennent la graisse à l'état de surfusion, et que, lorsque l'état émulsif est détruit, les globules se solidifient et prennent une forme irrégulière. C'est ce qui arrive par l'application du froid ou pendant le barattage. Les globules, acquerrant alors une forme irrégulière, se soudent plus facilement les uns aux autres que lorsqu'ils sont sphériques et liquides et tendent à se repousser.

Le beurre ou graisse concrète du lait renferme d'après M. Duclaux : 95,0 pour 100 d'oléine, de palmitine et de stéarine; 4,4 de butyrine; 2,5 de caproïne; 0,1 de capryline et de caprine, ainsi qu'une petite quantité d'acide butyrique libre. Le rancissement du beurre est dû à une saponification partielle de la butyrine et des glycérides immédiatement supérieurs sous l'influence de l'eau; il n'est pas provoqué par des microbes. Cette décomposition par hydratation est favorisée par l'action de l'air, de la lumière et des acides; la présence du sel la retarde : de là la pratique de saler le beurre pour le conserver. Le beurre fondu se conserve également parce qu'il ne renferme plus d'eau. Le beurre absorbe l'oxygène de l'air, mais sans donner lieu à un dégagement d'acide carbonique. Ce n'est que plus tard que l'on voit apparaître ce produit ultime de la combustion, accompagné d'acide formique. La présence de microorganismes, se développant surtout bien dans le beurre contenant de la caséine, favorise également la saponification des graisses du beurre.

Matières minérales du lait. — Les matières minérales contenues dans le lait, dans la proportion de 0,2 à 0,6 pour 100, sont composées de chlorures alcalins (chlorures de potassium et de sodium), de phosphates alcalins; de phosphates alcalino-terreux (chaux et magnésie), d'un peu d'oxyde de fer et d'acide sulfurique à l'état de sulfate.

Nous donnons, pour fixer les idées, la composition centésimale des

cendres de lait de vache avec nourriture d'écurie et de vaches au pâturage :

	Nourriture d'écurie.	Pâturage
Potasse K^2O	25,98	24,98
Soude Na^2O	10,75	11,07
Chaux CaO	20,87	21,88
Magnésie MgO	2,76	2,37
Oxyde de fer Fe^2O^3	0.15	0,10
Acide sulfurique SO^3	3,99	4,20
Acide phosphorique P^2O^5	25,65	24,48
Chlore Cl	15.08	14,24
Somme	105,19	105,32
Oxygène correspondant au chlore à retrancher	5,45	5,25
	99,74	100,07

Analyse du lait. — L'analyse du lait faite au point de vue physiologique comprend : la détermination de la densité ; les dosages de l'eau et, comme complément, des matières solides, des matières albuminoïdes en commun et en particulier (caséine, albumine, lactoprotéine), de la matière grasse, du sucre et des sels.

Le résidu solide, et par conséquent l'eau, les matières protéiques (caséine, albumine), les graisses, le sucre, forment les éléments principaux que l'on détermine avec le plus de soin.

Les nombreux procédés d'analyse du lait qui ont été proposés peuvent se partager en deux groupes. Dans le premier viennent se ranger les méthodes dans lesquelles on vise surtout l'obtention d'un résultat aussi rigoureux que possible, sans se préoccuper outre mesure des difficultés, de la délicatesse de la méthode et du temps qu'elle exige, les données fournies devant être acquises à la science et servir de bases aux discussions générales. Dans le second groupe, nous placerons les méthodes rapides n'exigeant pas une connaissance complète de la manipulation chimique, grâce auxquelles on déterminera l'un des principes essentiels du lait, afin d'établir sa pureté.

On peut combiner la détermination du résidu sec avec celle des cendres ou de la graisse.

Dans le premier cas, on introduit un poids connu de lait, 5 grammes environ, dans une capsule en platine à fond plat ; on évapore au bain-marie et on finit la dessiccation dans une étuve à 100° ou à 100°-115°, jusqu'à ce que le poids se maintienne constant ; on pèse et on incinère dans une moufle. Lorsqu'on veut avoir le poids exact des cendres et éviter la volatilisation partielle des chlorures alcalins à haute température, il convient de carboniser d'abord le résidu à une température aussi basse que possible ; on lave la masse charbonneuse à l'eau dis-

illée et on décante en versant le liquide sur un petit filtre sans plis en apier Berzelius; les liquides filtrés et l'eau de lavage sont évaporés à ec; le résidu représente les sels solubles. On peut alors brûler entièrement et au rouge la masse charbonneuse restée dans la capsule, en y oignant le filtre. La cendre, déduction faite du faible résidu que laisserait le papier, correspond aux sels insolubles.

Pour un dosage exact de cendres, il vaut mieux incinérer par la méhode décrite plus haut le résidu de 10 à 15 grammes de lait.

La détermination de la graisse est effectuée par pesées en épuisant par un dissolvant des corps gras neutres, dissolvant n'agissant pas sur le reste des substances contenues dans le lait, soit le résidu solide, soit les précipités des matières protéiques obtenus par l'emploi de divers réactifs.

Dans le premier cas on pèse : 1° résidu solide; 2° résidu solide — graisse; 3° comme contrôle la graisse, en chassant le dissolvant.

Dans le second cas on pèse : 1° matières protéiques[1] + graisse; 2° matières protéiques + graisse — graisse; 3° comme contrôle la graisse retirée par évaporation du dissolvant.

Le dissolvant employé doit être entièrement volatilisable à une température qui ne soit pas trop élevée : l'éther, la benzine pure et cristallisable, le chloroforme, remplissent ces conditions; le sulfure de carbone est moins avantageux, car, à moins d'être fraichement redistillé, il peut renfermer des produits solides d'altération.

Nous avons déjà dit plus haut que le lait frais ne cède pas facilement sa graisse globulaire à l'éther ou aux dissolvants. Il n'en est plus de même après évaporation à siccité à peu près complète ou après coagulation de la caséine ou des matières protéiques. Le coagulum formé, quelles que soient les circonstances qui ont servi à le produire, — action des acides (acide acétique, acide lactique, acides minéraux); saturation par le sel marin ou par le sulfate de magnésie; précipitation des matières protéiques par le tannin, le sulfate de cuivre, le perchlorure de fer, l'alcool acide, — ce coagulum, disons-nous, entraine la totalité des globules et cède alors complètement à l'éther le corps gras qu'il emprisonne, pourvu que l'on opère avec les précautions voulues. La condition essentielle à remplir est de favoriser autant que possible la pénétration du dissolvant dans toutes les parties du coagulum; on la remplit le mieux par une division mécanique ou physique. En effet, le résidu de l'évaporation du lait constitue, s'il est obtenu sans précaution, une masse cornée plus ou moins épaisse, difficile à broyer, qui se laisse peu aisément pénétrer par l'éther.

1. Ou une combinaison de matières protéiques et d'un oxyde métallique.

Ces principes une fois posés, nous indiquerons les principales méthodes opératoires qui permettent de doser les graisses.

On évapore au bain-marie 10 grammes de lait dans une capsule en platine de 76 millimètres de diamètre et de 25 millimètres de hauteur, en remuant constamment avec une petite spatule en platine. Le résidu ne doit être ni trop sec, ni trop humide. Il est épuisé par l'éther ajouté par portions; en même temps on malaxe la masse demi-solide avec la spatule, de manière à mettre toutes ses parties en contact avec le dissolvant. Après quelque temps, on décante l'éther sur un petit filtre taré en papier suédois, et on recommence plusieurs fois le même traitement avec de nouvelles portions d'éther.

Les trois derniers épuisements se font à l'éther chaud.

L'éther est chassé par évaporation dans une capsule; on sèche séparément à 100° le résidu de la solution éthérée et le résidu insoluble dans l'éther et on pèse les deux. On a déterminé préalablement le poids total du résidu solide. On a donc : résidu solide, résidu solide dégraissé; différence = graisse; contrôle, poids direct de la graisse.

Gerber et Radenhausen prescrivent, pour le dosage du résidu solide, de coaguler préalablement le lait par addition d'acide acétique ou d'alcool. Le tout est ensuite desséché finalement à 105° et pesé. Cette méthode donne de bons résultats.

Trommer et Brunner évaporent le lait au bain-marie avec de la poudre de marbre pesée et sèchent à 100° dans un courant d'hydrogène sec et pur. Le résidu est pesé, puis épuisé par l'éther et pesé de nouveau. On obtient ainsi facilement des nombres trop faibles pour la graisse, qu'il est malaisé d'extraire complètement.

On a proposé d'évaporer un poids connu de lait avec du gypse, du sable quartzeux, de la poudre de verre, de la pierre ponce, afin de diviser la masse et de permettre un épuisement plus facile par l'éther.

Christeun indique le procédé suivant, fondé sur ce que le sucre, la graisse et les sels solubles du lait se laissent entièrement séparer des matières albuminoïdes par l'emploi d'un mélange de 1 partie d'éther et de 2 parties d'alcool : A 20 grammes de lait placés dans un vase à précipité en verre de Bohême, on ajoute 10 centimètres cubes d'éther et 20 centimètres cubes d'alcool; on agite et on filtre sur un filtre taré, en lavant avec le mélange d'alcool et d'éther, jusqu'à ce que le liquide filtré passe clair et que les matières albuminoïdes forment sur le filtre une masse pulvérulente. On sèche à 100° et on pèse. Le poids trouvé diminué de celui du filtre est égal au poids des matières albuminoïdes + celui des sels insolubles. On détermine ceux-ci par incinération. Le liquide filtré est distillé et le résidu est séché à 105° et pesé. Il contient le sucre, la graisse, les sels solubles. On enlève la graisse par

éther et on la dose par différence. Le résidu peut être incinéré et le sucre dosé par différence ou bien dissous dans l'eau; dans la solution on titre le sucre. Les sels solubles sont alors fournis par différence.

Le principe de la coagulation du lait par un mélange d'alcool et d'éther, qui dissout en même temps la graisse, a été appliqué par Siller de la façon suivante : On introduit 6 centimètres cubes de lait, que l'on pèse pour contrôle dans un petit flacon de digestion, pouvant être fermé au moyen d'un bouchon en verre creux; on ajoute 50 centimètres cubes d'un mélange de 1 volume d'alcool absolu et de 2 volumes d'éther anhydre. Le tout est abandonné pendant 24 heures à une température modérée, en agitant vivement de temps en temps le vase fermé. Le coagulum devient grossièrement pulvérulent et le liquide s'éclaircit rapidement. On en extrait alors 50 centimètres cubes, que l'on verse dans un vase à précipiter pour évaporer. Le résidu se compose de graisse, d'un peu de sucre et de sels solubles (0,24 à 0,30 pour 100), qu'on peut éliminer et peser en lavant avec de l'éther de pétrole. Pour calculer la dose centésimale de graisse, il faut tenir compte de la contraction qu'éprouve le mélange de lait avec l'alcool éthéré. Elle est à peu près constante et égale à 28 pour 100 du volume du lait.

6 centimètres cubes de lait + 50 centimètres cubes du mélange d'alcool et d'éther donnent en moyenne 54,3 centimètres cubes.

Quelques auteurs recommandent comme très bon, pour le dosage des graisses, un procédé fondé sur la précipitation des matières albuminoïdes par le sulfate de cuivre (Ritthausen). Le précipité cuivrique est bien égoutté avant d'être soumis à l'action de l'éther dans un appareil de déplacement.

On peut aussi, comme l'indique Gerber, étendre 10 à 20 grammes de lait de 20 à 30 volumes d'eau; ajouter au mélange en remuant de l'acide acétique dilué, jusqu'à ce qu'il commence à se former des flocons. On chauffe au bain-marie à 75°, et on réunit le coagulum formé de caséine et d'albumine sur un filtre taré après avoir été préalablement séché à 110°. Le petit-lait est évaporé au quart de son volume, afin de séparer les dernières traces d'albumine que l'on réunit au reste sur le filtre. Après lavage on épuise par l'éther en se servant d'un petit appareil d'épuisement continu, disposé de façon qu'on puisse y placer le filtre contenant le coagulum.

Pour les épuisements par l'éther des coagulums ou des précipités contenant le mélange de matières protéiques et de graisse, on peut particulièrement recommander les appareils à épuisement continu qui présentent une disposition telle, que le liquide éthéré reste quelque temps en contact avec la matière et s'écoule d'une manière intermittente

dans le vase où s'effectue la distillation de l'éther. On atteint le but au moyen d'un tube courbé en siphon, dont la courte branche communique avec le fond de l'allonge contenant la matière à épuiser et dont la longue branche débouche dans le ballon à ébullition. Ce siphon s'amorce de lui-même lorsqu'il s'est réuni assez d'éther dans l'allonge pour baigner le produit.

Pour doser la graisse, on peut aussi utiliser la propriété que possède le lait de céder cette dernière à l'éther après addition d'une proportion convenable de lessive caustique de potasse : 100 centimètres cubes de lait mesurés à 17°,5 sont mélangés à 10 centimètres cubes d'une lessive contenant 200 grammes de potasse par litre. On agite fortement dans un appareil fermé par en haut avec un bouchon en verre et par le bas par un robinet en verre, de la contenance de 200 à 250 centimètres cubes, après avoir ajouté 40 à 50 centimètres cubes d'éther aqueux.

L'agitation doit être poursuivie pendant une heure; puis, après une heure de repos, on soutire la couche aqueuse inférieure et on recueille à part la solution éthérée de graisse pour l'évaporer et en peser le résidu séché à 100°.

Lorsqu'on a dissous la graisse dans l'éther et évaporé la solution éthérée, on observe souvent dans le résidu graisseux des gouttelettes, colorées en rouge foncé, d'une substance soluble dans l'eau et à réaction fortement acide, gouttelettes qui se résinifient par la dessiccation à 100°. Ce produit, dont la nature reste indéterminée, est insoluble dans le sulfure de carbone et peut ainsi être séparé du corps gras. Dans quelques cas, son poids n'est pas négligeable, et le corps en question pesé avec la graisse peut donner lieu à des erreurs sensibles dans l'évaluation de cette dernière (Manetti et Musso).

On doit à Soxhlet une méthode assez simple pour doser la matière grasse du lait par pesée aréométrique. Comparée à la détermination directe, elle ne donne que des différences de 0,01 à 0,08 pour 100; elle est cependant un peu délicate, car de faibles écarts dans les conditions expérimentales prescrites influent sensiblement sur l'exactitude du résultat.

Cette méthode est fondée sur le principe suivant : Si l'on agite un volume mesuré de lait additionné de potasse caustique et d'éther, la graisse se dissout entièrement et se réunit, en couche éthérée limpide, à la surface. Une petite quantité d'éther reste, il est vrai, en solution dans le liquide aqueux, mais cet éther ne retient pas de corps gras, car l'eau saturée d'éther n'en dissout pas trace.

En opérant toujours dans les mêmes conditions, la proportion d'éther dissous dans l'eau du lait est constante. La solution éthérée est d'autant

plus riche en graisse que le lait en renferme davantage; or la concentration de cette couche éthérée, et par conséquent sa teneur en corps gras, peut être établie par une détermination densimétrique, avec un aréodensimètre.

Dans un flacon ou bouteille à col retréci en cône, d'une contenance de 300 centimètres cubes, on introduit 200 centimètres cubes de lait moyen mesuré à 17°,5, 10 centimètres cubes de lessive de potasse à 400 grammes de potasse caustique pour 370 grammes d'eau (densité = 1,265); puis, après mélange, on ajoute 60 centimètres cubes d'éther aqueux, mesuré à 17°,5. On bouche; on place le vase dans de l'eau à 17°,5 et on agite pendant un quart d'heure, de demi-minute en demi-minute. On laisse reposer un quart d'heure et on procède à la mesure de la densité de la couche éthérée claire, réunie à la partie supérieure. A cet effet, on se sert d'un tube assez long, bouché à la partie supérieure pendant que l'aréomètre y flotte. A la partie inférieure du tube est soudé un tube plus étroit, pouvant être mis en communication, au moyen d'un caoutchouc court et d'un tube recourbé, avec l'éther de la couche supérieure du flacon précédemment décrit. Le tube large a un diamètre qui dépasse de 2 millimètres celui du flotteur; il est entouré d'un manchon rempli d'eau, permettant de maintenir la température à environ 17°,5. Un petit thermomètre, divisé en cinquièmes de degré, se trouve placé dans le ventre de l'aréomètre, qui porte sur sa tige étroite des divisions allant de 66 à 43, et correspondant aux densités comprises entre 0,766 et 0,743 (à 17°,5).

Pour faire passer l'éther dans le tube éprouvette, on met le tube inférieur étroit, qui termine celui-ci, en communication avec le flacon en le fixant au moyen d'un bouchon en caoutchouc à deux trous. Dans l'un passe le tube un peu recourbé à sa partie inférieure; dans l'autre passe un tube courbé, court, coupé très près de l'extrémité inférieure du bouchon et communiquant par son extrémité libre à une poire en caoutchouc par l'intermédiaire d'un tube flexible. Le bouchon de l'éprouvette étant enlevé et la pince de Mohr qui ferme le caoutchouc fixé à la partie retrécie de l'éprouvette étant ouverte, on fait monter l'éther dans l'éprouvette en pressant la poire; on ferme la pince et l'orifice supérieur de l'éprouvette, puis, après 1 à 2 minutes, on fait la lecture du point d'affleurement. Au besoin, on corrige cette lecture en retranchant ou en ajoutant 1 degré par chaque degré thermométrique au-dessous ou au-dessus de 17°,5.

Vu la valeur pratique du procédé Soxhlet et sa grande précision, nous croyons devoir reproduire le tableau suivant, qui donne les quantités de graisse contenues dans 100 grammes de lait, correspondant aux diverses densités de la solution éthérée, mesurée à 17°,5.

DENSITÉ.	GRAISSE POUR 100.	DENSITÉ.	GRAISSE POUR 100.	DENSITÉ.	GRAISSE POUR 100.	DENSITÉ.	GRAISSE POUR 100.	DENSITÉ.	GRAISSE POUR 100.	DENSITÉ.	GRAISSE POUR 100.
0,7430	2,07	0,7469	2,51	0,7508	2,98	0,7547	3,46	0,7586	3,98	0,7625	4,55
0,7431	2,08	0,7470	2,52	0,7509	2,99	0,7548	3,47	0,7587	3,99	0,7626	4,56
0,7432	2,09	0,7471	2,54	0,7510	3,00	0,7549	3,48	0,7588	4,01	0,7627	4,58
0,7433	2,10	0,7472	2,55	0,7511	3,01	0,7550	3,49	0,7589	4,02	0,7628	4,59
0,7434	2,11	0,7473	2,56	0,7512	3,03	0,7551	3,51	0,7590	4,03	0,7629	4,61
0,7435	2,12	0,7474	2,57	0,7513	3,04	0,7552	3,52	0,7591	4,04	0,7630	4,63
0,7436	2,13	0,7475	2,58	0,7514	3,05	0,7553	3,53	0,7592	4,06	0,7631	4,64
0,7437	2,14	0,7476	2,60	0,7515	3,06	0,7554	3,55	0,7593	4,07	0,7632	4,66
0,7438	2,16	0,7477	2,61	0,7516	3,08	0,7555	3,56	0,7594	4,09	0,7633	4,67
0,7439	2,17	0,7478	2,62	0,7517	3,09	0,7556	3,57	0,7595	4,11	0,7634	4,69
0,7440	2,18	0,7479	2,63	0,7518	3,10	0,7557	3,59	0,7596	4,12	0,7635	4,70
0,7441	2,19	0,7480	2,64	0,7519	3,11	0,7558	3,60	0,7597	4,14	0,7636	4,71
0,7442	2,20	0,7481	2,66	0,7520	3,12	0,7559	3,61	0,7598	4,15	0,7637	4,73
0,7443	2,22	0,7482	2,67	0,7521	3,14	0,7560	3,63	0,7599	4,16	0,7638	4,75
0,7444	2,23	0,7483	2,68	0,7522	3,15	0,7561	3,64	0,7600	4,18	0,7639	4,77
0,7445	2,24	0,7484	2,70	0,7523	3,16	0,7562	3,65	0,7601	4,19	0,7640	4,79
0,7446	2,25	0,7485	2,71	0,7524	3,17	0,7563	3,67	0,7602	4,20	0,7641	4,80
0,7447	2,26	0,7486	2,72	0,7525	3,18	0,7564	3,68	0,7603	4,21	0,7642	4,82
0,7448	2,27	0,7487	2,73	0,7526	3,20	0,7565	3,69	0,7604	4,23	0,7643	4,84
0,7449	2,28	0,7488	2,74	0,7527	3,21	0,7566	3,71	0,7605	4,24	0,7644	4,85
0,7450	2,30	0,7489	2,75	0,7528	3,22	0,7567	3,72	0,7606	4,26	0,7645	4,87
0,7451	2,31	0,7490	2,76	0,7529	3,23	0,7568	3,73	0,7607	4,27	0,7646	4,88
0,7452	2,32	0,7491	2,77	0,7530	3,25	0,7569	3,74	0,7608	4,29	0,7647	4,90
0,7453	2,33	0,7492	2,78	0,7531	3,26	0,7570	3,75	0,7609	4,30	0,7648	4,92
0,7454	2,34	0,7493	2,79	0,7532	3,27	0,7571	3,76	0,7610	4,32	0,7649	4,93
0,7455	2,35	0,7494	2,80	0,7533	3,28	0,7572	3,78	0,7611	4,33	0,7650	4,95
0,7456	2,36	0,7495	2,81	0,7534	3,29	0,7573	3,80	0,7612	4,35	0,7651	4,97
0,7457	2,37	0,7496	2,83	0,7535	3,30	0,7574	3,81	0,7613	4,36	0,7652	4,98
0,7458	2,38	0,7497	2,84	0,7536	3,31	0,7575	3,82	0,7614	4,37	0,7653	5,00
0,7459	2,39	0,7498	2,86	0,7537	3,33	0,7576	3,84	0,7615	4,39	0,7654	5,02
0,7460	2,40	0,7499	2,87	0,7538	3,34	0,7577	3,85	0,7616	4,40	0,7655	5,04
0,7461	2,42	0,7500	2,88	0,7539	3,35	0,7578	3,87	0,7617	4,42	0,7656	5,05
0,7462	2,43	0,7501	2,90	0,7540	3,37	0,7579	3,88	0,7618	4,44	0,7657	5,07
0,7463	2,44	0,7502	2,91	0,7541	3,38	0,7580	3,90	0,7619	4,46	0,7658	5,09
0,7464	2,45	0,7503	2,92	0,7542	3,39	0,7581	3,91	0,7620	4,47	0,7659	5,11
0,7465	2,46	0,7504	2,93	0,7543	3,40	0,7582	3,92	0,7621	4,48	0,7660	5,12
0,7466	2,47	0,7505	2,94	0,7544	3,41	0,7583	3,93	0,7622	4,50		
0,7467	2,49	0,7506	2,96	0,7545	3,43	0,7584	3,95	0,7623	4,52		
0,7468	2,50	0,7507	2,97	0,7546	3,45	0,7585	3,96	0,7624	4,53		

Pour effectuer le dosage direct de la graisse, Soxhlet prescrit d mélanger 10 centimètres cubes de lait avec 20 grammes de bon plàtı calciné; la masse est placée dans une capsule en porcelaine sur u bain-marie. Après vingt minutes, on broie avec un petit pilon. I masse pulvérulente et d'apparence sèche ainsi obtenue, par suite d l'hydratation du plâtre, est introduite dans une cartouche cylindrique e papier à filtrer. Celle-ci est placée dans un appareil à extraction cor tinue par l'éther, épuisant d'après le principe des lavages méthodique: avec la disposition en siphon indiquée plus haut. Au bout d'une dem

ıre l'épuisement est achevé; on distille l'éther, on sèche et on pèse. Parmi les appareils qui permettent un dosage rapide du corps gras, us citerons en premier le lactobutyromètre de M. Marchand de Fémp. Ses indications ont été contrôlées plus d'une fois et reconnues ffisamment exactes pour la pratique courante. Il se compose d'un be cylindrique divisé par trois traits en trois parties de 10 centiètres cubes de capacité. La capacité inférieure est remplie avec le lait ıoyen additionné de deux gouttes de soude caustique par 10 centiètres cubes. La capacité intermédiaire est remplie avec de l'éther, et ı capacité supérieure avec de l'alcool à 86 pour 100; ou bien on remlit les deux capacités supérieures avec un mélange à volumes égaux l'alcool et d'éther. On agite fortement et on laisse reposer à la tempéature de 40°, jusqu'à ce que la couche de solution grasse qui vient se éunir à la partie supérieure n'augmente plus. La capacité supérieure ıant divisée en centièmes, on n'a qu'à lire le nombre de degrés marqués sur l'instrument plongé dans un bain d'eau à 40° et à appliquer a formule $p = 12,6 + n \times 2,33$ pour obtenir en grammes la quantité p de graisse contenue dans un litre de lait.

Suivant Schmöger, le lactobutyromètre de Marchand est un appareil recommandable; il donne généralement des nombres qui sont de 0,3 pour 100 plus faibles que ceux des analyses directes.

Tollens et Schmidt sont arrivés, en introduisant quelques légères modifications dans le mode d'emploi, à abaisser la différence à 0,1 ou 0,2 pour 100.

Au lieu d'alcool à 86 pour 100, il convient de faire usage d'alcool à 92° Tralles. Après chauffage à 40° et séparation de la couche graisseuse, l'appareil doit être plongé dans de l'eau à 20°.

On lit alors le nombre de dixièmes de centimètre cube occupés par la couche graisseuse.

En combinant graphiquement les résultats fournis par le lactobutyromètre à ceux de l'analyse quantitative ordinaire, c'est-à-dire en traçant un graphique dont les ordonnées représentent les quantités pour 100 de matière grasse et les abscisses les nombres correspondants fournis par la lecture du lactobutyromètre, on obtient deux lignes droites réunies par une ligne légèrement incurvée. Les parties droites correspondent aux intervalles compris entre 1 et 4,3 pour 100 (lait) et 8 à 21 pour 100 (crème). La courbe correspond à l'espace compris entre 4,3 et 8 de graisse pour 100 de lait.

Grâce à cette courbe, Tollens et Schmidt ont pu calculer les constantes des formules empiriques suivantes, qu'ils proposent de substituer à la formule de Marchand. P étant le poids de graisse contenu dans 100 centimètres cubes de lait, a le volume de la couche graisseuse

exprimée en dixièmes de centimètre cube dans le lactobutyromètre, on a :

De 1 à 4,3 pour 100 $P = a \times 0,204 + 1,135$,
De 4,3 à 5,0 — $P = a \times 0,216 + 1,155$,
De 5,0 à 6,0 — $P = a \times 0,354 + 1,420$,
De 6,0 à 8,0 — $P = a \times 0,496 + 4,400$.
De 8,0 à 21,0 — $P = a \times 0,497 + 4,360$.

Schmöger propose de remplacer la première formule de Tollens et Schmidt par la suivante, $P = a \times 0,204 + 1,335$, afin de tenir compte de l'erreur normale du procédé.

Schmidt substitue 2 à 4 gouttes d'acide acétique à 5 pour 100 à la solution de potasse employée par Marchand. Il verse successivement dans le tube 10 centimètres cubes de lait, 2 à 4 gouttes d'acide acétique, 10 centimètres cubes d'éther, 10 centimètres cubes d'alcool à 92 pour 100, en agitant vivement après chaque addition nouvelle.

Table donnant la richesse centésimale du lait en graisse, correspondant aux indications du lactobutyromètre.

DIXIÈMES DE CENTIM. C.	GRAISSE P. 100 DANS LE LAIT.	DIXIÈMES DE CENTIM. C.	GRAISSE P. 100 DANS LE LAIT.	DIXIÈMES DE CENTIM. C.	GRAISSE P. 100 DANS LE LAIT.	DIXIÈMES DE CENTIM. C.	GRAISSE P. 100 DANS LE LAIT.
1,0	1,339	14,0	3,991	27,0	9,008	40,0	15,482
1,5	1,441	14,5	4,093	27,5	9,257	40,5	15,731
2,0	1,543	15,0	4,195	28,0	9,506	41,0	15,980
2,5	1,645	15,5	4,297	28,5	9,755	41,5	16,229
3,0	1,747	16,0	4,399	29,0	10,004	42,0	16,478
3,5	1,849	16,5	4,501	29,5	10,253	42,5	16,727
4,0	1,951	17,0	4,628	30,0	10,502	43,0	16,976
4,5	2,053	17,5	4,792	30,5	10,751	43,5	17,225
5,0	2,155	18,0	4,956	31,0	11,000	44,0	17,474
5,5	2,257	18,5	5,129	31,5	11,249	44,5	17,723
6,0	2,359	19,0	5,306	32,0	11,498	45,0	17,972
6,5	2,461	19,5	5,483	32,5	11,747	45,5	18,221
7,0	2,563	20,0	5,660	33,0	11,996	46,0	18,470
7,5	2,665	20,5	5,837	33,5	12,245	46,5	18,719
8,0	2,767	21,0	6,020	34,0	12,494	47,0	18,968
8,5	2,869	21,5	6,269	34,5	12,743	47,5	19,217
9,0	2,971	22,0	6,518	35,0	12,992	48,0	19,466
9,5	3,073	22,5	6,767	35,5	13,246	48,5	19,715
10,0	3,175	23,0	7,016	36,0	13,490	49,0	19,964
10,5	3,277	23,5	7,265	36,5	13,739	49,5	20,213
11,0	3,379	24,0	7,514	37,0	13,988	50,0	20,462
11,5	3,481	24,5	7,763	37,5	14,237	50,5	20,711
12,0	3,583	25,0	8,012	38,0	14,486	51,0	20,960
12,5	3,685	25,5	8,261	38,5	14,735	51,5	21,209
13,0	3,787	26,0	8,510	39,0	14,984	52,0	21,458
13,5	3,889	26,5	8,759	39,5	15,233	52,5	21,707

n a également fondé des méthodes de dosage rapide de la graisse la mesure de la transparence du lait. La plupart d'entre elles, méde lactoscopique de Donné, méthode de Vogel et Hoppe-Seyler, méde de Panum, donnent une erreur de 4,6 pour 100, nombre exprint en centièmes l'erreur commise dans la détermination optique de transparence relative comparée à la transparence réelle qui résulte du gré de dilution connu, à partir du lait pur.

La méthode lactoscopique de Panum consiste à étendre le lait de) fois son volume d'eau et de verser peu à peu le liquide ainsi dilué ns un vase cubique en verre de 10 centimètres de côté, contenant 00 centimètres cubes d'eau, jusqu'à ce qu'on ne distingue plus ettement des caractères d'imprimerie de moyenne grandeur disposés u-dessous du vase. Cette erreur de 4,6 pour 100 tient non à un vice es appareils, mais à ce que la transparence du lait n'est pas en relaion constante avec la teneur du lait en graisse. Ainsi, dans deux essais lifférents, dans lesquels on avait employé par la méthode de Panum 13,5 centimètres cubes, les quantités de graisse réelles étaient de 4,670 et de 3,705 pour 100. Le produit des nombres exprimant la teneur en graisse et la transparence correspondante devrait être constant s'il y avait parallélisme absolu entre ces deux facteurs. En réalité, ce produit varie de 86,7 à 13,2. Une des principales causes de cette inconstance doit être attribuée aux proportions variables de globules de diverses grosseurs. Comme l'a fait remarquer M. Bouchardat, les petits globules absorbent proportionnellement à leur volume plus de lumière que les gros. Ainsi un lait écrémé, qui contient surtout des globules de faibles dimensions, est, à teneur en graisse égale, moins transparent que le lait non écrémé ou que la crème délayée dans l'eau.

Le principe fondamental des méthodes optiques est donc faux.

Dosage des matières protéiques du lait. — Millon et Commaille mesurent 20 centimètres cubes de lait qu'ils étendent de 80 centimètres cubes d'eau, puis ils ajoutent au liquide 5 à 6 gouttes d'acide acétique ; le coagulum formé est versé sur un filtre, lavé d'abord à l'eau, puis à l'alcool à 40 pour 100 ; on délaye ensuite le produit dans l'alcool absolu, en divisant les grumeaux et on épuise par un mélange d'alcool et d'éther. La partie insoluble constitue la caséine. Le petit-lait séparé par la première filtration est porté à l'ébullition ; l'albumine séparée est filtrée, avée à l'eau, à l'alcool et à l'éther, séchée à 105° et pesée.

Hoppe-Seyler suit un procédé à peu près semblable : 20 centimètres cubes de lait additionnés de 400 centimètres cubes d'eau reçoivent ssez d'acide acétique dilué pour faire disparaître la réaction alcaline. On fait ensuite passer dans le liquide un courant d'acide carbonique et on abandonne le tout à lui-même. La caséine qui se précipite est déshy-

dratée par l'alcool, dégraissée à l'éther et séchée à 105-110°. Le liquide filtré et acidulé par un peu plus d'acide acétique est porté à l'ébullition pour séparer l'albumine. On filtre, on ramène par concentration à 30 centimètres cubes, et l'on réunit l'albumine qui se sépare encore au premier dépôt de ce corps. Le liquide filtré après coagulation de l'albumine par la chaleur sert en partie à déterminer la matière protéique (caséine ou lactoprotéine) restée en solution; on l'évapore à cet effet et on précipite par l'alcool faible ou par le tannin.

Soxhlet dose les matières albuminoïdes en les précipitant par l'acétate ou le sulfate de cuivre. Le lait est étendu de 20 fois au moins son volume d'eau. Pour 10 ou 20 centimètres cubes de lait concentré on emploie 4,5 ou 9, quelquefois seulement 4 ou 8 centimètres cubes d'une solution d'acétate cuivrique à 0,0995 d'oxyde de cuivre pour 10 centimètres cubes, ou encore 5 à 10 centimètres cubes d'une solution de sulfate de cuivre contenant 0,2 d'oxyde pour 10 centimètres cubes. On rend la liqueur neutre, en la laissant plutôt légèrement acide, par addition d'un peu de lessive très étendue de potasse caustique. Le moindre excès d'alcali maintiendrait en solution du caséinate de cuivre; si, au contraire, le liquide est acide, il reste du cuivre en solution. Le précipité est filtré; il retient la graisse, qu'on élimine par l'éther. La partie insoluble est séchée, pesée et incinérée. En déduisant les cendres on a le poids des matières protéiques.

En opérant avec le lait de femme, on constate que le précipité n'apparaît que lorsqu'on a presque entièrement saturé par la potasse l'acide du sel cuivrique. On étend 5 centimètres cubes de lait avec 100 centimètres cubes d'eau; on ajoute 3 centimètres cubes de solution cuivrique et 2,5 centimètres cubes de solution de potasse à 5 pour 100. Les laits de jument, de chèvre, de mouton, se comportent avec le réactif cuivrique comme le lait de vache. Le liquide séparé par filtration du précipité cuivrique peut être utilisé pour doser le sucre au moyen du réactif de Fehling.

Pour doser l'eau et le résidu solide, Ritthausen mélange 2 à 3 centimètres cubes de lait avec 10 à 15 grammes de sable quartzeux et des sèche pendant quelques heures à 105°. La somme des matières protéiques, du sucre et de la graisse comparée au poids de la substance sèch donne par différence le poids des matières minérales.

En suivant cette marche, on trouve pour la graisse et le sucre d nombres qui concordent avec ceux fournis par d'autres méthodes. l poids des matières protéiques est généralement plus élevé que cel donné par la méthode de Hoppe-Seyler. Le précipité cuivrique analy par le procédé de Dumas contient 15,5 pour 100 d'azote.

Pfeiffer analyse le lait de femme en ajoutant pour 2 centimètr

cubes de lait pur, étendu de 20 fois son volume d'eau, 5 à 7 gouttes d'acide chlorhydrique dilué (2gr,2 d'acide concentré pour 100 d'eau) et en chauffant à 50-55°. Dans le liquide filtré on coagule l'albumine par l'ébullition; enfin on sépare les dernières traces de substances albuminoïdes en concentrant à 50 centimètres cubes pour 10 grammes de lait, et en ajoutant 1 centimètre cube de tannin à 10 pour 100 pour chaque 10 centimètres cubes de ce liquide.

Libarius et Girgensohn ont cherché à doser la caséine et l'albumine au moyen d'une solution titrée de tannin contenant :

20 grammes tannin,
400 centimètres cubes alcool à 85 pour 100,
37,5 centimètres cubes acide acétique cristallisable,
Eau en quantité suffisante pour faire 1 litre.

Pour faciliter la séparation du précipité de tannate d'albumine, on doit faire intervenir une certaine quantité de sel marin. A cet effet, on prépare une liqueur contenant 18 pour 100 de sel.

On prend 10 à 20 centimètres cubes de lait, 40 centimètres cubes d'eau et 5 centimètres cubes de solution de sel. La dilution et la rapidité avec laquelle on introduit le réactif n'influent pas sur les résultats. Le précipité est recueilli sur un filtre taré, lavé et séché. Il se compose alors de tannin, de caséine (albumine) et de graisse. On l'épuise à chaud par l'éther de pétrole qui enlève la graisse; puis par l'alcool bouillant qui élimine le tannin et laisse la caséine.

Suivant Taraszkewiez, le liquide filtré après précipitation par le tannin ne contiendrait plus de matières azotées; l'éther de pétrole n'enlèverait pas de tannin. On a constaté que les précipités de caséine obtenus avec une même espèce de lait et une même quantité de solution de tannin offraient une composition constante. Mais il n'en est plus de même quand on opère avec des laits différents. En employant le même volume de liqueur titrée, on trouve des poids distincts de caséine par la pesée. Le poids de la caséine n'est donc pas dans un rapport constant avec celui du tannin employé. Il résulte de là que le tannin ne peut servir au dosage qu'à condition de faire intervenir l'éther de pétrole et l'alcool et de peser le résidu de caséine.

Le précipité cuivrique a au contraire une composition constante; on peut donc titrer volumétriquement en employant une solution d'acétate de cuivre contenant 0gr,14515 d'oxyde de cuivre pour 10 centimètres cubes, et en ne faisant pas intervenir le sel marin. 1 gramme d'oxyde de cuivre précipite 4gr,19 de caséine; mais pour qu'il y ait séparation complète il est nécessaire d'ajouter 0gr,455 d'oxyde en plus. D'après cela, 1 centimètre cube de la liqueur cuivrique normale équivaut à

$0^{gr},0417$ de caséine. Le sucre de lait n'influe pas sur les résultats; la précipitation du phosphate cuivrique ne s'effectue qu'en liqueur neutre : l'acide acétique devenu libre par la précipitation du caséinate de cuivre suffit pour en empêcher la formation.

Stenberg a fait quelques objections à la méthode de Girgensohn modifiée par Taraszkewiez : après précipitation par le tannin, il resterait dans la liqueur de la matière protéique, reconnaissable par la réaction de Lassaigne ; l'alcool bouilli avec le précipité desséché dissoudrait toujours, en même temps que le tannin, une petite quantité de matière albuminoïde ; en effet, le résidu de l'évaporation de cet alcool fournit toujours un précipité assez notable avec le réactif de Lassaigne. Le dosage de l'albuminoïde par le tannin ne pourrait donc être effectué sans perte.

Stenberg a aussi constaté que la précipitation des matières protéiques dans le lait au moyen de l'alcool n'est complète que si l'on s'arrange de façon que le mélange final contienne 85 pour 100 d'alcool réel au moins. Par lavage avec de l'alcool chaud, il passe de la matière protéique dans le liquide de lavage. On peut en déterminer la dose en précipitant par le tannin, après élimination de l'alcool, et en comptant comme albuminoïde 60 pour 100 du précipité. On a ainsi retrouvé $0^{gr},17$ à $0^{gr},24$ de matière protéique pour 100 de lait.

On ajoute au lait neutralisé par l'acide acétique 10 fois son volume d'alcool d'une force telle, que le mélange contienne 85 pour 100 d'alcool, et on lave à l'alcool froid (Hoppe-Seyler) ou à l'alcool chaud (Puls).

Si l'on compare les résultats de la méthode au tannin à ceux de la méthode à l'alcool de Puls, sans faire de corrections pour les pertes au lavage à l'alcool chaud, on trouve qu'il y a accord. La perte au lavage est donc la même dans les deux cas. Dans des analyses très précises, il faut tenir compte de cette perte.

Pribram ajoute 15 grammes de chlorure de sodium pur à 50 grammes de lait placés dans un vase à précipiter taré, en verre de Bohême. On agite et on porte à l'ébullition. Après refroidissement, on ajoute assez d'eau pour former 100 grammes avec le liquide contenu dans le vase. On filtre une portion du liquide sur un filtre sec, et dans une quantité pesée du liquide filtré on dose le sucre par la méthode Fehling ou par le polarimètre ; dans une autre portion pesée on dose le chlore et par conséquent le chlorure de sodium, au moyen d'une liqueur décinormale d'argent et du chromate neutre de potasse. Grâce à cette donnée il est facile de calculer le poids x du liquide clair contenu dans le vase à précipiter. Soit a le poids du liquide filtré employé pour le dosage d

ɛ, soit b le poids du chlorure de sodium trouvé, on a

$$a : b :: x : 65.$$

ırreur commise en négligeant le sel marin naturellement contenu le lait est insignifiante.

ı peut, connaissant x, calculer la dose de sucre contenue dans rammes de lait.

produit restant dans le vase et le liquide filtré non utilisé sont s dans une capsule plate. On évapore à sec au bain-marie; on e par l'éther dans un appareil de déplacement et après élimination éther on pèse le beurre. Le résidu de l'épuisement est séché à et pesé. Il contient la caséine, le sucre, le sel marin et les sels ıit.

ıntri procède comme il suit pour analyser le lait : 10 centimètres ɜ de lait sont évaporés à sec avec 2 grammes de sable fin; le résidu, ièrement pulvérisé, est pesé dans un tube en verre. On enlève la se par l'éther et on détermine par une nouvelle pesée la perte ıvée qui correspond à la graisse. Le sucre et les substances extrac- sont dissous dans l'eau additionnée de quelques centigrammes de n. On pèse de nouveau. Le résidu est incinéré; en déduisant du ı du résidu dégraissé et privé de sucre et des substances extractives endres trouvées, on a le poids des matières albuminoïdes. Une ième portion de lait sert à doser la matière minérale. Tous les ıements se font dans le même tube, la substance étant maintenue ı deux disques en papier.

ıe méthode de dosage des matières protéiques est fondée sur la ıre de l'azote contenu dans le résidu solide. Ce dosage doit être tué par le procédé de Dumas, en ayant soin de bien broyer la ère. On peut aussi soumettre à l'analyse élémentaire (azote) le pré- é formé par le sulfate ou l'acétate de cuivre (procédé Ritthausen) ı en avoir déterminé le poids. On admet que le poids d'azote du u solide multiplié par 6,25 donne approximativement le poids des ères albuminoïdes.

unner avait cru observer que la quantité d'azote contenue dans le t déterminée par l'analyse élémentaire était de 2,3 à 4,8 fois plus l que le poids d'azote correspondant aux matières protéiques. Ce tat singulier a été infirmé par des recherches ultérieures.

ns une analyse de lait il convient de relever la nature physique, la ıur, la consistance, l'odeur, la saveur, la réaction sur les papiers ifs, la densité et les observations microscopiques.

ıprès Soxhlet, le lait est amphotère, c'est-à-dire qu'il rougit le

papier bleu et bleuit le papier rouge. L'expérience réussit surtout avec des plaques en plâtre imbibées de tournesol. Cet effet est dû présence simultanée dans le lait d'un phosphate acide à base d'al réagissant à la manière des acides et d'un phosphate neutre bleui la teinture rouge. Le même auteur a montré que la caséine du la commence à précipiter par addition d'un acide que lorsque to phosphate neutre est transformé en phosphate acide.

Nous donnerons pour terminer quelques-uns des résultats analyti auxquels on est arrivé :

Suivant Schmidt Mülheim, le lait normal contient en moyenne pour 100 de peptone. Le lait conservé à la température de 38 à 40° de la caséine et gagne en peptone :

	Caséine.	Albumine.	Peptone.
Lait frais..	2,39	0,39	0,12
Lait conservé pendant 10 h. à 40°. .	2,19	0,42	0,28

Lait de femme. — La densité du lait de femme est comprise 1,026 et 1,035. Sur 150 essais, 70 pour 100 ont donné une de comprise entre 1,028 et 1,034.

A mesure que la glande se vide, la densité diminue et peut vari 1,034 à 1,028.

Lorsqu'on agite le lait de femme avec son volume d'éther, les cl ne se passent pas tout à fait comme avec le lait de vache. Aprè repos prolongé, il se forme trois couches superposées et nette séparées : une couche supérieure, qui est une solution éthérée de gra une couche inférieure aqueuse, où ne s'aperçoivent plus que quel rares globules ; enfin une couche moyenne, formée par la petite qua de globules munis d'un stroma. La majeure partie des globules d de femme étant dépourvue de stromas, ceux-ci sont directement di dans l'éther. Le lait de femme renferme moins de matières alb noïdes que les autres laits et les matières sont plus solubles.

Forster ayant vidé entièrement la glande 6 heures après le de allaitement, et partagé successivement la liqueur en trois porti peu près égales, a trouvé les résultats suivants :

	1re portion.	2e portion.	3e portion.
Matières solides.	9,76	10,32	12.50
Graisse.	1,71	2,77	4,51
Sucre..	5,50	5,70	5,10
Azote	0,18	0,15	0,13
Cendres..	0,46	0,32	0,28

Mendès de Léon a aussi étudié l'influence de la soustraction pro sive du lait sur sa composition. Comme précédemment, on vid glande 6 heures après le dernier allaitement, et on partageait en

ıns égales. La première est transparente et bleuâtre; la seconde anche et opaque; la troisième est épaisse et jaunâtre. La réaction ıujours alcaline; les dernières portions d'une traite sont toujours iches en graisse et contiennent plus de matériaux solides que les ères. Le sucre, les matières protéiques et extractives varient beaumoins.

nme résultat moyen d'un grand nombre d'essais, résultat calculé toute la masse d'une traite, on a trouvé :

Eau	87,79
Matières solides	12,21
Matières albuminoïdes et extractives	2,53
Graisse	3,87
Sucre	5,54
Cendres	0,25

Analyse des trois fractions d'une traite : lait pris à une femme 67 jours après l'accouchement.

	1re portion.	2e portion.	3e portion.
Eau	89,91	88,85	86,71
Matières solides	10,08	11,14	13,29
Matières albumin. et extractives	1,10	0,92	2,63
Graisse	1,94	3,07	4,58
Sucre	6,82	6,92	5,87
Cendres	0,22	0,23	0,21

ıe Madeleine Brès, docteur en médecine, a analysé le lait de nme des Galibis venus au Jardin d'Acclimatation. Les résultats de analyse sont assez curieux :

	I. (6e couche, 3 mois après l'accouchement).	II. (7e couche, 2 ans après l'accouchement).
Densité à 20°	1,0294	1,0278
Résidu solide	12,008	14,48
Graisse	3,470	5,196
Matières protéiques	0,954	1,312
Sucre	7,478	7,770
Cendres	0,193	0,162

ıristenn a trouvé dans 100 de lait de femme :

Eau	87,24
Résidu solide	12,75
Matières protéiques	1,90
Graisse	4,32
Sucre	5,97
Sels	0,28

ıit de mouton, d'après les analyses de Weiske et Kennepohl :

Densité	1,0358
Matières solides	15,61
Matières protéiques (Az × 6,25)	4,59
Caséine	4,49

Albumine	0,60
Matières organiques diverses	0,08
Graisse	4,71
Sucre	5,41
Cendres	0,90

Lait d'hippopotame, d'après Gunning. — La réaction est faiblement acide; il contient beaucoup de gros globules et se rapproche du lait de jument :

Eau	90,43
Graisse	4,51
Sucre	4,40
Sels	0,11

Lait de jument. — Jument primipare, âgée de 5 ans; réaction neutre.

Matières solides	8,85
Eau	91,15
Graisse	1,27
Sucre	5,75
Matières protéiques (Az × 6,25)	1,50

Ce lait offre avec le lait de femme des analogies qui ont été relevées par divers expérimentateurs.

Dans le lait de jument des steppes de la Russie méridionale, pas plus que dans le lait de femme, on n'arrive à une coagulation complète par la présure. Par addition d'un peu d'acide acétique et par agitation la caséine ne se précipite qu'incomplètement, en flocons légers. Le liquide passe laiteux à travers le filtre ; l'acide carbonique ne facilite pas la coagulation. En ajoutant du chlorure de sodium ou du sulfate de soude, et en chauffant, on provoque une séparation complète de la caséine et le liquide filtré est clair. Nous donnons ici trois analyses de laits de juments des steppes, publiées par Biel.

1000 parties de lait ont donné :

Caséine	18,23	18,18	15,09
Albumine	4,21	4,16	2,18
Lactoprotéine	6,13	5,53	4,88
Graisse	12,58	11,08	15,62
Sucre	53,37	57,00	57,28
Sels solubles	2,92	0,448	2,5
Sels insolubles		2,344	
	97,44	98,742	96,17

Kumys. — On donne le nom de *kumys* au produit d'une fermentation spéciale, alcoolactique, éprouvée par le lait de juments des steppes, dans des conditions particulières.

Les juments qui servent à la confection de cette liqueur viennent

utes des steppes de la Russie méridionale; en été elles se nourrissent ;clusivement de l'herbe des pâturages; en hiver, elles mangent du in et de la farine. On trait six fois en été et seulement une fois en iver. Chaque bête donne 1 à 6 litres de lait.

Le lait encore chaud est versé immédiatement après la traite dans es tonneaux étroits et hauts, contenant 1 volume de kumys déjà terıiné, devant servir de ferment pour 10 volumes de lait frais. Ces ɔnneaux sont maintenus en été à la température ordinaire et en hiver ls sont placés près d'un poêle.

De 5 en 5 minutes on agite avec un bâton, à l'extrémité duquel est xée une planchette circulaire percée de trous, ayant un diamètre égal la moitié de celui du tonneau. L'agitation ne doit pas être trop vive. près 2 ou 3 heures, lorsqu'une prise d'essai versée dans un verre onique à expériences et maintenue en repos laisse apparaître des ulles de gaz partant du fond, on transvase le contenu du tonneau ans de fortes bouteilles en verre, bouteilles à champagne; on ferme es bouteilles avec de bons bouchons que l'on maintient avec du fil de er, et on les dispose dans une cave dont la température ne dépasse as 0°; elles y restent jusqu'au moment de s'en servir. La fermentation ommencée dans les tonneaux n'est pas arrêtée par l'abaissement de empérature; elle continue lentement et il se développe à l'intérieur des outeilles une assez forte pression d'acide carbonique. Si on ne dispose as de kumys pour amorcer la réaction, on y supplée de la façon uivante :

Une bouteille de lait de vache spontanément aigri est mélangée à 0 bouteilles de lait de jument frais et chaud, et on opère comme il a té dit plus haut. Après 3 heures, on mélange 3 bouteilles du produit btenu avec 10 bouteilles de lait frais et on laisse de nouveau fermenter. ette opération est répétée encore 3 ou 4 fois. Ce n'est qu'après 18 à 0 heures d'une manipulation non interrompue que le ferment nouveau est bon et mûr pour servir à la fabrication du kumys par le procédé décrit plus haut.

Lorsqu'on débouche une bouteille de kumys, il en sort une mousse bondante. La saveur du liquide est agréable, douce, acidule, rappeıt un peu celle des amandes; il produit après déglutition un picoteent dans le nez et possède un arrière-goût spécial. Pris à petites ses, il excite l'appétit et ne développe pas facilement l'ivresse, étant nnée la dose restreinte d'alcool qu'il contient.

Par le fait de la fermentation que subit le lait et de la manipulation laquelle il est soumis, la caséine est précipitée sous une forme analogue celle que lui donne le sel, à chaud et en présence d'un peu d'acide étique. Le kumys offre l'aspect d'une liqueur émulsionnée, qui par

le repos dépose un précipité mou et se laisse filtrer clair; mais si avant la filtration on étend d'eau, une partie de la caséine se redissout ou reprend l'état colloïdal, et le liquide cesse d'être filtrable. Sous l'influence d'une fermentation prolongée sur la glace et lorsque la pression de l'acide carbonique augmente notablement, la caséine précipitée d'abord se redissout partiellement. Le liquide filtré n'offre alors plus toutes les propriétés d'une solution de caséine; il ne se couvre pas d'une membrane solide et insoluble pendant la cuisson. La caséine modifiée se distingue de l'albumine du lait; elle peut en être séparée et dosée, en ajoutant au liquide filtré et clair un excès de carbonate de soude et en portant à l'ébullition; la caséine se précipite entièrement, tandis que l'albumine reste en solution.

La dose de caséine rentrée en solution augmente avec l'âge de la liqueur. L'albumine du lait n'éprouve aucune modification pendant la fermentation kumique. Pour l'isoler, on acidule légèrement le liquide filtré après précipitation de la caséine par le carbonate de soude et on coagule par la chaleur.

Biel a fait l'analyse du kumys par le procédé suivant, dirigé en vue d'y déceler et d'y doser les matières peptoniques : On sépare la caséine par filtration; on neutralise le liquide filtré par une solution décinormale de carbonate de soude, en lui laissant une réaction légèrement acide et on chauffe au bain-marie. L'albumine se sépare en flocons. Le liquide clair filtré est neutralisé complètement par la solution de carbonate de soude, ce qui précipite de l'acialbumine en mélange avec du phosphate de chaux. Au lieu de cela, on peut aussi rendre de suite la réaction nettement alcaline et chauffer; dans ce cas, c'est l'acialbumine qui se sépare, tandis que l'albumine reste en solution.

Enfin, on peut neutraliser exactement le kumys filtré et porter à l'ébullition. La lactalbumine et l'acialbumine se séparent. On redissout la dernière dans une solution décinormale de carbonate de soude qui laisse l'albumine à l'état insoluble.

Le liquide débarrassé de la caséine, de la lactalbumine et de l'acialbumine est saturé de sel marin, acidulé avec de l'acide acétique et abandonné à lui-même pendant 24 heures. Le précipité qui se forme est dissous dans l'eau et la solution aqueuse est soumise à la dialyse; elle présente les caractères de l'hémialbumose, que l'on peut doser de la façon suivante : La solution contenant l'hémialbumose est acidulée à l'acide acétique et précipitée par le tannin à 4 pour 100, avec le concours d'une solution de sel marin à 20 pour 100. On lave le précipité avec une solution de tannin à 1 pour 100, pour enlever le sel marin; le résidu est séché à 100° et traité à plusieurs reprises par l'alcool *bouillant* à 95 pour 100, tant que le liquide filtré se colore en bleu par

sels ferriques. On élimine ainsi tout le tannin, mais on dissout aussi peu de matière protéique. Pour en tenir compte, on évapore les lutions alcooliques; le résidu est traité par l'eau pour dissoudre le nnin; le résidu insoluble est recueilli sur filtre, séché et pesé; son ids multiplié par 0,6 est ajouté à celui de l'hémialbumose recueillie autre part.

Après élimination de l'hémialbumose, on précipite la peptone au oyen de l'acide phosphotungstique, dans la liqueur acidulée à l'acide lorhydrique. Le précipité est lavé avec de l'acide sulfurique dilué 5 pour 100, dissous dans une lessive de soude, et la solution sert au sage colorimétrique, au moyen de la liqueur de Fehling.

Dans le kumys, le poids de l'acialbumine augmente en même temps ie celui de l'acide lactique. La caséine s'y trouve en suspension et en lution; son poids absolu diminue pendant la fermentation. La caséine, lactalbumine, l'acialbumine, l'hémialbumose et la peptone sont les ules matières azotées protéiques trouvées dans le produit.

Composition du kumys pour 1000.

	Au bout de 1 jour.	Au bout de 3 jours.	Au bout de 9 jours.
Acide carbonique libre. . . .	3,875	5,602	4,865
— dissous. . .	1,528	3,561	3,720
Sucre.	18,00	12,88	7,70
Alcool.	12,31	17,17	10,67
Acide lactique..	4,75	8,24	7,11
Graisse	11,84	11,20	11,23
Matières protéiques.	28,35	25,87	18,21
Sels solubles et insolubles. .		2,91	2,897
	62,04	61,09	47,24

Dochmann a recherché ce que devient la caséine redissoute dans le umys ancien. Après précipitation à chaud par le carbonate de soude, e précipité n'est soluble dans l'eau que lorsque celle-ci offre une réaction sensiblement alcaline ou acide. La solution ne se couvre pas d'une membrane par la cuisson; l'alcool ne la précipite qu'incomplètement. Si la liqueur n'est pas trop acide, elle donne des flocons vers 70°. La caséine redissoute serait donc, d'après ces caractères, de l'acialbumine, de la syntonine ou parapeptone de caséine.

Après avoir enlevé par filtration la caséine insoluble, précipité par neutralisation la caséine dissoute, l'albumine par ébullition, on trouve encore dans le liquide filtré une matière protéique qui n'est plus précipitable que par l'alcool, le tannin, le sublimé corrosif et qui offre, par conséquent, les caractères de la peptone.

Dochmann a trouvé :

	Après 12 h.	Après 40 h.	Après 70 h.
Caséine	14,66	12,88	9,64
Parapeptone	4,88	8,40	6,88
Albumine	3,07	2,03	1,20
Peptone	1,04	2,48	4,84

Le kumys renferme donc, par le fait des fermentations à fer figurés qui s'y développent, des principes actifs analogues à la pep qui jouissent de la propriété de digérer et de peptoniser la caséi même, quoique plus lentement, l'albumine.

Voici encore d'autres analyses de lait de juments et de kumys, pul par Vieth :

	Lait de juments.
Densité	1,0349
Eau	90,16
Graisse	1,09
Protéines	1,89
Sucre	6,65
Sels solubles	0,08
Sels insolubles	0,23
	100,00

Kumys.

	Après 1 jour.	Après 8 jours.	Après 5 semaines.
Eau	91,87	92,38	92,42
Alcool	3,19	3,26	3,29
Graisse	1,17	1,14	1,20
Caséine	0,80	0,85	0,79
Albumine	0,15	0,32	0,32
Lactoprotéine et peptones	1,04	0,59	0,76
Sucre	0,39	0,09	—
Acide lactique	0,96	1,03	1,00
Sels solubles	0,10	0,12	0,12
Sels insolubles	0,23	0,22	0,23

Le kumys ne se fabrique pas seulement dans le pays d'orig steppes de la Russie méridionale, mais aux portes de Saint-Pétersbo avec le lait de juments venues des steppes. Il est employé comme ment curatif. On fait des saisons de kumys, comme on fait des sai d'eau de Vichy. Il passe pour plus facile à digérer que le lait, et c propriété, qui le rend précieux dans les affections stomacales, a attribuée à la peptonisation partielle de la caséine. Cependant les a lyses les plus récentes de M. Hammarsten ne semblent pas favorabl cette opinion. Bien que l'on rencontre, sans aucun doute, des prod peptoniques (hemialbumine, propeptone, peptone) dans le kumys dose en est si faible et la teneur en caséine est si peu modifiée, q est difficile de fonder là-dessus une théorie médicale.

ıuivant une méthode d'analyse dont nous indiquerons la marche :asion du kéfir (voir plus loin), Hammarsten est arrivé aux ts suivants sur la composition du kumys de 2, 4 et 6 jours.

	2 jours.	4 jours.	6 jours.
Caséine	2,570	2,586	2,5664
Lactalbumine	0,425	0,405	0,390
Peptones	0,071	0,080	0,120
Sucre	3,700	2,380	1,670
Graisse	3,649	3,631	3,626
Sels	0,641	0,624	0,630
Acide lactique	0,662	0,832	0,900
Alcool	0,230	0,810	1,100

peptones augmentent donc très peu avec l'âge du produit, et cette :ntation semble se faire plutôt aux dépens de la lactalbumine que :aséine.

début la fermentation lactique est plus active que la fermentation ique ; c'est l'inverse que l'on observe plus tard.

Augmentation dans la teneur en alcool et en acide lactique pendant les trois périodes de 2 jours.

	Pendant la 1re période.	Pendant la 2e période.	Pendant la 3e période.
Acide lactique	0,558	0,167	0,018
Alcool	0,230	0,580	0,290

dernières expériences de Biel démontrent que la caséine des laits nme et de jument est identique avec la caséine normale du lait :he. Les apparences différentes dans les phénomènes de coagula- ont dues à une teneur différente des laits en matières minérales.

ınt pris trois portions égales du même lait de jument, qu'il étend ne de manière à quadrupler le volume, Biel les acidule légère- avec de l'acide acétique et y dirige ensuite un courant d'acide nique. A la première portion il a préalablement ajouté du sel , à la seconde du phosphate de soude; la troisième ne reçoit au- addition.

ıs le premier cas, la caséine s'est séparée en gros grumeaux; le second, le dépôt de caséine a formé au fond du vase un ıa emplastique difficile à diviser et à mettre en suspension, même ne agitation violente. La troisième portion n'a laissé apparaître bout de 24 heures un précipité floconneux, léger, tenu en sus- ɔn au sein d'un liquide trouble. Le chlorure de calcium et le ıhate de potasse ajoutés au lait étendu conduisent aux mêmes ré- s.

l'on broie de la caséine pure et dégraissée avec de l'eau de chaux,

et si l'on ajoute à la solution des proportions convenables d'alb
du sérum et d'acide phosphorique, on peut préparer un mélange
nant les mêmes principes, associés dans les mêmes proportion
dans le lait de vache ou dans le lait de jument, à l'exception
graisse, du sucre et des sels solubles. Ces deux espèces de laits
ciels se comportent vis-à-vis des acides et des sels absolument c
les laits naturels correspondants.

Ces résultats confirment les vues de Dogiel, d'après lequel les
laits ne doivent pas leurs caractères différentiels à la présence d
dications spéciales de la caséine qu'ils contiennent, mais aux ra
distincts entre les poids de la caséine, des sels et des autres ma
albuminoïdes, notamment de l'albumine.

Le lait de vache frais, précipité à 40° par la présure, donne u
séine qui contient :

Chaux ($Ca\,O$)	4,48	pour 100
Acide phosphorique ($Ph^2\,O^5$)	3,77	—

Le même lait additionné de son volume d'une solution saturée
marin et porté à l'ébullition fournit une caséine contenant :

Chaux ($Ca\,O$)	3,75	pour 100
Acide phosphorique ($Ph^2\,O^5$)	3,24	—

La caséine du lait de jument précipitée par l'acide acétique et l'
carbonique, en présence du sel marin, contient :

Chaux ($Ca\,O$)	1,711	pour 100
Acide phosphorique ($Ph^2\,O^5$)	1,380	—

La caséine du kumys âgé de 3 jours renferme :

Chaux ($Ca\,O$)	0,136	pour 100
Acide phosphorique ($Ph^2\,O^5$)	1,093	—

La caséine du kumys est donc à peu près exempte de chaux et re
encore une grande partie de l'acide phosphorique initial.

Ce résultat vient appuyer l'opinion d'après laquelle la ma
partie de l'acide phosphorique trouvé dans la caséine dériverait
nucléine, tandis que la chaux s'y trouverait à l'état de caséinate.

La lactalbumine extraite du kumys garde sa solubilité dans l
même après un contact de trois semaines avec un grand excès d'
absolu (on précipite le kumys neutralisé ou non par 10 fois son vo
d'alcool absolu).

Kéfir. — On donne ce nom à une boisson alcoolique ferme
préparée depuis un temps immémorial par les montagnards du

Caucase avec le lait de vache ou de chèvre. Elle se forme sous l'influence d'un ferment spécial, également appelé kéfir. Le ferment se présente à l'état de masses arrondies de diverses grosseurs, pouvant atteindre les dimensions d'une noix, de couleur blanche ou jaunâtre, à surface granuleuse, irrégulière et mamelonnée, offrant l'apparence de petites têtes de choux-fleurs.

Ces grains jetés dans le lait tombent d'abord au fond du liquide, mais ne tardent pas à remonter à la surface, entraînés par les nombreuses bulles de gaz qui y adhèrent. Ils se recouvrent bientôt d'une couche floconneuse de caséine précipitée; finalement on voit à la surface du lait une couche plus ou moins profonde, de consistance épaisse, formée par les grains de kéfir entourés de caséine et de bulles de gaz. En agitant on désagrège cette couche en ses parties constituantes; les grains de ferment retombent au fond, pour remonter bientôt après.

Les habitants du haut Caucase versent le lait frais de vache ou de chèvre dans des espèces d'outres en peau de chèvre (*bourdiouk*), ajoutent des grains de kéfir et abandonnent l'outre à elle-même dans un endroit dont la température est modérée, en remuant fréquemment. Après quelques heures, ou 1 ou 2 jours, le kéfir est transvasé et on reverse du nouveau lait sur les grains de ferment restés dans l'outre. Les grains de kéfir ne grossissent et ne se multiplient que dans le lait enfermé dans des outres en peau. Leur origine, déjà ancienne, est inconnue. Ils sont formés par un mélange intime d'une levure mycodermique (*Saccharomyces mycoderma, Mycoderma cerevisiæ et vini*) et des bactéries décrites par Kern sous le nom de *Dispora caucasica*. Ces derniers ne jouent aucun rôle dans la transformation qu'éprouve le lait; le *Saccharomyces mycoderma* est seul actif.

Le ferment kéfir se trouve dans le commerce, dans toutes les pharmacies importantes de Russie, à l'état sec, sous forme de grumeaux ou de morceaux jaune-brunâtre. Il peut servir directement et n'importe où à la préparation du liquide. Il suffit, à cet effet, de le gonfler et de l'hydrater par une immersion de 5 à 6 heures dans l'eau tiède; l'eau de macération se trouble, devient acide et prend une couleur jaune. Les grains gonflés sont lavés avec de l'eau fraîche et introduits dans le lait, qu'on renouvelle 1 ou 2 fois par jour. Les grains perdent par là leur coloration jaune sale et deviennent tout à fait blancs. Pendant les premiers jours, ils restent souvent plusieurs heures au fond du vase, puis ils tendent de plus en plus vite à s'élever sous l'influence des bulles gazeuses qui y adhèrent. Au bout d'une semaine, il suffit de 20 à 30 minutes pour que cet effet se produise. C'est alors que le ferment, ayant acquis toute son activité, peut servir à la préparation de la boisson fermentée.

On introduit dans une bouteille en verre épais une bonne cuillerée à bouche de ferment ainsi préparé et 2 grands verres de lait. Le vase reste ouvert pendant les 5 à 8 premières heures, puis il est bouché et abandonné à lui-même à une température de 19° à 20° centigrades, et remué de demi-heure en demi-heure. Après 8 à 24 heures, on débouche et on filtre le liquide à travers un tamis ou un linge dans une seconde bouteille, que l'on bouche hermétiquement et que l'on conserve à 16° ou 17°, en agitant pendant le jour toutes les 2 ou 3 heures. Le vase ne doit être rempli qu'aux 4/5. Après 24 heures, on obtient le kéfir faible; après 48 heures, le kéfir moyen; après 3 jours, le kéfir fort, à réaction fortement acide et alcoolique.

La rapidité de la marche de l'opération est directement proportionnelle à la dose de ferment employée et à la température, qui ne doit pas dépasser 22° centigrades; elle est inversement proportionnelle à la grosseur des grains.

Un bon kéfir moyen se partage après 12 heures de repos environ en deux couches superposées : l'une inférieure, transparente et liquide; l'autre supérieure, formée par des flocons de caséine.

Si l'on a à sa disposition du liquide de 2 ou 3 jours, il suffit de le mélanger à du lait de vache dans la proportion de 1/5 à 1/3, et de remplir avec ce mélange des bouteilles, qu'on conserve pendant 48 heures, en les remuant fréquemment. On a soin de réserver après l'usage une fraction de la liqueur pour amorcer la fermentation de nouvelles doses de lait.

Analyse d'un kéfir de 2 jours par Hammarsten.

L'ensemble des matières protéiques est dosé en neutralisant à peu près complètement le liquide et en précipitant par l'alcool. Le liquide filtré est concentré, agité avec de l'éther pour enlever ce qui reste de graisse; les matières protéiques passées en solution dans l'alcool sont précipitées par le tannin. Le dépôt est séché et pesé; son poids multiplié par 0,6 est ajouté au poids des matières albuminoïdes précipitées par l'alcool et dégraissées par l'éther.

Pour doser la caséine, on étend le kéfir de 15 à 20 parties d'eau, et on laisse reposer pendant 12 à 18 heures, puis on recueille sur un filtre taré la caséine séparée, pour la dégraisser avec un mélange d'alcool et d'éther; on sèche et on pèse.

Le liquide filtré est neutralisé et porté à l'ébullition, puis concentré pour séparer la lactalbumine, qu'on dégraisse à l'alcool et à l'éther, et qu'on incinère, après pesée, pour doser les cendres.

Le sucre de lait est dosé au moyen de la liqueur de Fehling dans le *liquide clair* séparé par filtration de la lactalbumine.

Pour doser la graisse, on sature l'acide lactique au moyen d'un excès de craie, puis on sèche avec du sable dans une nacelle et on dégraisse à l'éther. La graisse est pesée après évaporation de la solution éthérée ou déterminée par différence.

L'acide lactique se dose au moyen d'une solution normale de soude caustique avec le liquide clair et étendu provenant de la filtration de la caséine. On ajoute assez de soude pour faire disparaître la réaction amphotère et obtenir une coloration franchement bleue du tournesol.

L'alcool est séparé par distillation. Le premier liquide distillé pouvant contenir des acides volatils est neutralisé et distillé à nouveau On détermine l'alcool du liquide distillé au moyen d'un pèse-alcool sensible.

Le kéfir s'altérant à 100°, l'eau est dosée par différence.

	Kéfir de 2 jours.	
Albuminoïdes (ensemble des)	3,306	2,985
Graisse	5,350	3,103
Sucre	2,784	2,900
Acide lactique	0,810	0,604
Sels	0,790	0,654
Alcool	0,700	0,680
Eau	88,260	89,092
Caséine	2,98	2,74
Lactalbumine	0,28	0,173
Peptones	0,046	0,070
	3,306	2,985

Hammersten attribue la facilité avec laquelle le kéfir et le kumys se digèrent à l'état de division de la caséine précipitée plutôt qu'à la peptonisation préalable, qui est peu marquée.

La caséine du kéfir dissoute dans un minimum de carbonate de soude et ensuite additionnée de chaux et d'acide phosphorique, dans des proportions convenables, se coagule par la présure absolument comme la caséine type. Cependant elle est moins soluble que la caséine ordinaire à la faveur des acides ou des alcalis; sous ce rapport, elle se rapproche de la caséine séparée du lait par acidification spontanée. On constate, en effet, une différence de ce genre entre la caséine du lait séparée rapidement par une addition brusque d'un excès d'acide lactique, et celle qui se précipite sous l'influence de la fermentation lactique spontanée du lait.

Influence de la nourriture sur la quantité et sur la composition du lait. — Cette question a été étudiée maintes et maintes fois. D'après les résultats obtenus, une alimentation forcée augmente la production du lait et la quantité de matériaux solides qu'il renferme. L'influence

favorable est surtout due aux matières protéiques et aux matières grasses contenues dans le supplément donné; les substances amylacées paraissent être sous ce rapport de peu d'effet.

En ajoutant de l'huile ou de l'acide stéarique à la nourriture, on obtient un lait extraordinairement riche en matières solides et en graisses; l'effet est beaucoup plus marqué qu'avec une augmentation de substances protéiques.

La teneur en graisse du lait diminue avec la durée de la lactation; celle en matières azotées (Az $\times$ 6,25) augmente au contraire à mesure que la graisse baisse. Le sucre diminue également.

Fromage. — On donne le nom de *fromage* au produit de la transformation lente et en apparence spontanée éprouvée par la caséine précipitée au moyen de la présure, encore humide et égouttée, lorsqu'elle est placée dans certaines conditions. Ces transformations sont provoquées par divers ferments figurés et par les produits qu'ils sécrètent; aussi les qualités, le goût, l'odeur, la consistance et la couleur peuvent-ils varier de bien des manières, suivant les conditions de fabrication et, par conséquent, suivant la nature des microbes qui peuvent se développer; de là une variété infinie d'espèces de fromages.

M. Duclaux a étudié les phénomènes qui accompagnent la maturation du fromage du Cantal. Suivant ce savant, la graisse ne joue pas un grand rôle dans le phénomène de la maturation.

Le poids de l'extrait éthéré ne varie guère. Tout au plus observe-t-on une saponification partielle d'environ 10 pour 100, saponification qui peut s'élever à 50 pour 100 lorsqu'il se développe beaucoup de mucédinées.

La caséine éprouve, au contraire, une transformation progressive. Il se forme d'abord une matière albuminoïde soluble et coagulable par la chaleur; puis une matière protéique qui ne précipite plus par la chaleur et par les acides, mais qui se sépare sous l'influence du tannin, du sous-acétate de plomb, du sulfate de cuivre, de l'acide chromique, de l'alcool, de l'acide ferrocyanhydrique, du bichlorure de mercure. Elle est lévogyre; son pouvoir rotatoire spécifique est égal à — 33°. On peut l'envisager comme une peptone plus ou moins avancée.

La transformation qu'éprouve la caséine dans le fromage est comparable à de la digestion pepsinique.

CHAPITRE IV

LIQUIDES DIGESTIFS.

---

ous examinerons successivement dans ce chapitre les liquides que ontre la masse alimentaire depuis la bouche jusqu'à l'intestin, ides élaborés par des glandes spéciales et destinés à la digestion divers groupes de corps qui servent à la nutrition. Cette étude comidra donc dans son ensemble celle des phénomènes digestifs.

Salive.

Le premier liquide avec lequel les aliments sont en contact dans leur rche descendante est la salive déversée dans la bouche. La salive 'on peut recueillir dans la bouche ou en extraire par sputation n'a s une origine unique. C'est un mélange formé par divers liquides crétés par des glandes placées en divers points des parois internes de bouche : glande parotide, glande sous-maxillaire, glande sublinuale, glandes buccales, etc.

Ces glandes peuvent être rangées en deux groupes distincts. Les unes, omme la parotide, appartiennent à la classe des glandes albumineuses; liquide sécrété ne renferme pas de mucine, mais seulement des maères albuminoïdes. Les autres sont de véritables glandes muqueuses écrétant de la mucine.

D'autres aussi fonctionnent à la fois comme glandes albumineuses et omme glandes muqueuses, contenant réunis les éléments histologiques s deux variétés.

La composition chimique, les propriétés physiques et l'action phyologique varient avec l'espèce de glande.

La salive mixte chez l'homme renferme évidemment tous les principes ntenus dans l'une ou l'autre des sécrétions qui concourent à la forr. On y a trouvé : *eau*, — *mucine*, — matière albuminoïde, — ptya-

line, — débris d'épithélium, — sulfocyanures alcalins, — graisse, — chlorures alcalins, — phosphates alcalins. — phosphate de chaux et de magnésie, gaz (oxygène, azote, acide carbonique dissous et aide carbonique combiné). Après filtration la salive mixte de l'homme est liquide, claire, légèrement alcaline, d'une densité qui varie de 1,004 à 1,009.

Pour l'analyse quantitative, on évapore un poids connu de salive à consistance sirupeuse et on ajoute de l'acide acétique ; la mucine se précipite en entraînant quelques débris d'épithélium ; on recueille sur filtre et on sèche à 110°. Le liquide filtré est évaporé à sec et le résidu est épuisé par l'alcool fort. L'extrait alcoolique évaporé est oxydé par un mélange de chlorate de potasse et d'acide chlorhydrique pour transformer le soufre de l'acide sulfocyanique en acide sulfurique, que l'on dose ensuite sous forme de sulfate de baryte.

Le résidu insoluble dans l'alcool est traité par l'eau bouillante aiguisée d'un peu d'acide chlorhydrique ; dans la solution on dose l'acide sulfurique préexistant dans la salive, au moyen du chlorure de baryum.

Une seconde portion de salive sert à la détermination de l'eau et de la matière solide totale, en procédant comme pour le lait ou d'autres liquides animaux (évaporation au bain-marie et dessiccation à 110° d'un poids connu, dans une capsule plate en platine). Enfin dans une troisième fraction, la plus grande, on dose les sels minéraux, avec les précautions nécessaires pour éviter la volatilisation des chlorures alcalins. Hammarsten a ainsi trouvé pour 1000 grammes de salive mixte chez un adulte :

Eau	994,203
Matières solides	5,797
Mucine et épithélium	2,202
Ptyaline et matières albumineuses	1,390
Sels minéraux	2,205
Sulfocyanure de potassium	0,041

100 parties de cendres renfermant :

Potasse (K^2O)	45,714
Soude (Na^2O)	9,503
Chaux (CaO) et traces de fer	5,011
Magnésie	0,155
Acide sulfurique (SO^3)	6,380
Acide phosphorique (Ph^2O^5)	18,848
Chlore	18,352
	104,052

En retranchant les $4^{gr},135$ d'oxygène qui équivalent au chlore, on 99,918.

:n déduisant de l'acide sulfurique total celui provenant du sulfonure, on trouve dans la cendre 1,803 pour 100 d'acide sulfurique existant.

Külz a extrait et analysé les gaz contenus dans la salive parotidienne chien. Il a trouvé en volume :

Oxygène.	0,84 à 1,46	pour 100
Azote.	2,37 à 3,77	—
Acide carbonique dissous..	2,31 à 4,65	—
Acide carbonique libéré par addition d'acide phosphorique..	40,17 à 62,47	—

La salive sous-maxillaire contient beaucoup moins d'azote et d'oxygène.

La présence d'un sulfocyanure alcalin dans la salive de l'homme a é établie par diverses réactions caractéristiques de cette classe de sels : 'abord coloration rougeâtre que prend la salive avec une solution très ible de perchlorure de fer légèrement acidulée à l'acide chlorhydrique. ette réaction réussit mieux avec l'extrait alcoolique du résidu de l'éaporation à sec de la salive. La présence de soufre dans cet extrait vient l'appui de l'opinion qui attribue cette coloration à un sulfocyanure lcalin.

En imprégnant du papier à filtre suédois avec une solution de perhlorure de fer légèrement acidulée et assez diluée pour n'offrir qu'une inte jaune clair d'urine, et en séchant, il suffit de projeter quelques uttes de salive sur le papier ainsi préparé pour voir les points frappés colorer en rouge faible. Cette réaction réussit toujours avec la salive maine.

Une réaction également sensible, due à Böttger, consiste à faire tomr la salive sur une bande de papier à filtre suédois, imprégnée de nture de gaïac, séchée et passée ensuite dans une solution de sulfate cuivre au demi-millième. Les parties touchées par la solution bleuisnt fortement.

Pour doser l'acide sulfocyanique contenu dans la salive, on précipite solution aqueuse du résidu de l'extrait alcoolique par de l'azotate argent, en présence de l'acide azotique. Le précipité recueilli sur un etit filtre en papier Berzelius est lavé, séché à 100° et fondu avec le tre dans un creuset en argent, avec un mélange de salpêtre et de carbnate de soude pur. Le résidu dissous dans l'eau est acidulé à l'acide lorhydrique et le liquide est précipité par le chlorure de baryum. On trouvé ainsi 0,014 pour 100 de sulfocyanure de sodium (Munk).

Solera a observé que la salive humaine filtrée ou non filtrée, fraîche conservée pendant quelque temps, qu'elle soit mixte, parotidienne sous-maxillaire, se colore en jaune par addition d'acide iodique. La oration est due à une réduction de l'acide iodique et à la mise en

liberté d'iode, dont on peut rendre les moindres traces sensibles en ajoutant ensuite de l'empois d'amidon, qui se colore en bleu. Cette réduction de l'acide iodique est due au sulfocyanure alcalin ; aucun des autres principes contenus dans la salive ne peut la provoquer. On peut ainsi déceler 0gr,0000004 de sulfocyanure.

La salive parotidienne de l'homme réagit énergiquement sur l'acide iodique ; la salive sous-maxillaire a une action beaucoup plus faible. Chez le chien, la salive mixte et la salive parotidienne ont une action faible sur l'acide iodique ; la sous-maxillaire est inactive.

Il est à remarquer que la coloration bleue que donne l'iode à l'amidon peut disparaître au bout d'un certain temps sous l'influence de la salive par suite de la transformation de l'iode libre en sels (iodures, iodates), sous l'influence des composés minéraux de cette sécrétion.

On a encore signalé dans la salive normale la présence de petites quantités d'urée (Picard-Rabuteau); sa proportion ne dépasserait pas 1/20 de celle que contient l'urine.

Bouchereau a trouvé de l'acide urique dans la salive de l'homme dans les cas d'urémie. Sa proportion était assez forte pour qu'il fût décelable par la réaction colorée de la murexide.

Les glandes salivaires d'un homme adulte sécrètent en une heure, pendant la mastication, pour 100 grammes de glandes, 1300 grammes de salive contenant 6gr,3 de matières solides, dont 3gr,9 sont de nature organique. Les glandes d'un homme adulte pèsent en moyenne 66 grammes.

La salive parotidienne déversée dans la bouche par le conduit de Sténon constitue un liquide clair, non filant, à réaction légèrement alcaline, contenant 4 à 5 grammes par litre de matériaux solides, dont 18gr,5 sont de nature organique (albumine, caséine, hémialbumose), avec 2 grammes à 2gr,5 de chlorures alcalins, 1 gramme à 1gr,5 de carbonate de chaux. La densité est de 1,0056.

La salive sous-maxillaire, sécrétée par la glande de ce nom et versée dans la bouche par le canal de Warthon, est trouble, visqueuse et renferme de la mucine. Elle contient de 4 à 10 grammes de matériaux solides. Chez le chien on a trouvé :

Eau	991,45
Matières solides	8,55
contenant	
Matières organiques	2,89
Chlorures alcalins	4,5
Carbonate et phosphate de chaux et de magnésie	1,16 (Jacubowitsch).

La salive sublinguale que déverse le canal de Bartholin est visqueuse, filante, très chargée en mucus, à réaction alcaline.

Parmi les principes, peu nombreux du reste et peu abondants, dont on a signalé la présence dans la salive, le plus intéressant et le plus important est la *ptyaline* ou ferment diastasique, possédant, comme la diastase, la propriété de saccharifier l'amidon.

Elle a été isolée pour la première fois, à l'état impur, par Mialhe, en précipitant la salive mixte filtrée par 5 à 6 parties d'alcool absolu. Sous cette forme, où elle est mélangée à des matières albuminoïdes et minérales, elle est capable de saccharifier 2000 parties de fécule.

On obtient un produit plus pur en suivant la méthode de Cohn. La salive mixte obtenue par une excitation momentanée de la muqueuse buccale (avec de l'éther) est étendue d'eau, acidulée avec de l'acide phosphorique normal et saturée avec de la chaux (eau de chaux). Le précipité de phosphate de chaux entraîne la ptyaline et quelque peu de matières protéiques. On lave avec de l'eau, qui dissout la ptyaline ; celle-ci est ensuite précipitée par l'alcool absolu. On purifie en répétant l'opération une ou deux fois, et on sèche à basse température.

Ainsi préparée, la ptyaline se présente sous la forme d'une masse blanche, amorphe, soluble dans l'eau et la glycérine. Sous l'influence de la chaleur, elle répand l'odeur de corne brûlée, en laissant un résidu de cendres, mais elle n'a plus les caractères d'une substance protéique. Elle ne se colore plus en jaune par l'acide nitrique et l'ammoniaque ; sa solution aqueuse ne précipite ni par le bichlorure de mercure, ni par le tannin. D'après Hüfner, la ptyaline préparée en traitant les glandes salivaires hachées par la glycérine et en précipitant par l'alcool la solution glycérique renferme :

Carbone	45,1
Hydrogène	7,7
Azote	11,86
Cendres	6,1

La salive des nouveau-nés contient moins de ptyaline que celle des adultes, mais elle n'est pas entièrement dépourvue du pouvoir de transformer de l'amidon en sucre, comme Schiffer s'en est assuré en introduisant dans leur bouche des petits nouets contenant de l'empois d'amidon.

L'empois d'amidon est beaucoup plus rapidement transformé que l'amidon cru. Avec cette dernière on trouve des différences notables dans la vitesse avec laquelle l'action saccharifiante apparaît. On a pu constater la formation de sucre :

Au bout de 2 à 4 heures avec la fécule de pomme de terre crue.
— de 1 heure 3/4 à 2 heures avec l'amidon de pois cru.
— de 30 minutes à 1 heure avec l'amidon de blé cru.

Au bout de 10 à 15 minutes avec l'amidon d'orge cru.
— de 5 à 7 — — d'avoine crue.
— de 3 à 6 — — de seigle cru.
— de 2 à 3 — — de maïs cru.

Comme ces différences disparaissent après transformation en empois, on doit attribuer le retard plus ou moins grand à de la matière cellulosique plus ou moins développée, qui gêne la pénétration du ferment soluble. Ce qui prouve qu'il en est ainsi, c'est que la fécule finement porphyrisée se laisse bien mieux attaquer.

Les produits de la saccharification de l'amidon (empois), sous l'influence de la diastase salivaire, sont les mêmes que ceux fournis par la diastase de l'orge germé : dextrine dextrogyre et réductrice, maltose dont l'identité avec la maltose du moût de bière avant la fermentation alcoolique a été établie par l'analyse élémentaire, la rotation spécifique $\alpha_D = 148,95$ et le pouvoir réducteur qui est dans le rapport de 67 à 100 à celui du glucose.

L'action de la ptyaline sur l'empois d'amidon n'est pas entravée par l'accumulation des produits de la transformation, mais pendant son travail de réaction la ptyaline éprouve un affaiblissement marqué dans son activité.

Nous avons vu plus haut que la salive a une réaction alcaline. Quand on la neutralise à l'acide chlorhydrique de manière à détruire cette réaction sur le tournesol rouge, mais sans amener la réaction inverse, on constate que l'activité diastasique est notablement augmentée; on peut évaluer à 0,097 de carbonate de soude pour 100 l'alcalinité moyenne de la salive.

En opérant avec de la salive étendue d'eau, 25 à 30 fois son volume, on a trouvé :

Salive.	Amidon transformé en matière sucrée pour 1 gramme d'amidon.	
	Salive normale absolue.	Salive neutralisée.
4 centimètres cubes	0,2405	0,3183
2 — —	0,1087	0,2672
1 — —	0,0417	0,1404

Les résultats suivants montrent qu'avec une salive diluée dans le rapport de 1 à 50 ou plus, toutes choses égales d'ailleurs, la dose d'amidon saccharifié est proportionnelle à la quantité du ferment diastasique et peut, par conséquent, lui servir de mesure (Chittenden et H. Smith)[1] :

Salive	Amidon transformé pour 1 gramme.			
	I.	II.	III.	IV.
2 centimètres cubes	0,1201	0,0855	0,0473	
1 — —	0,0579	0,0411	0,0221	0,0693
0,5 — —				0,0356

1. Ces essais ont été faits avec de la salive mixte, filtrée et neutralisée. On détermine la

:ette proportionnalité n'est plus aussi nette quand on emploie de la ve non diluée :

Salive.	5cc.	4cc.	3cc.	2cc.	1cc.	0,5cc.
Amidon transformé.	0,2967	0,2614	0,2348	0,1602	0,0723	0,036

Le carbonate de soude diminue l'activité diastasique de la salive prortionnellement à la dose employée.

La peptone neutre ajoutée à la salive neutralisée active son rôle diassique; ainsi, avec une dilution de la salive de 1 à 50, une addition : 0,05 pour 100 de peptone donne lieu à une augmentation dans la oportion de sucre formé égale, à peu près, à 0,015 pour 1 gramme amidon.

La peptone augmente jusqu'à une certaine limite l'activité de la salive on neutralisée; sa présence détruit aussi l'effet défavorable du carnate de soude [1].

On a beaucoup étudié le rôle que joue l'acide chlorhydrique dans les iodifications qu'éprouve l'activité diastasique de la salive. Cette quesion offre, en effet, un intérêt particulier.

La masse alimentaire broyée par les dents et imprégnée de salive ne este que très peu de temps dans la bouche. Une fois dans l'estomac, lle se trouve en contact avec un liquide acide, contenant de l'acide hlorhydrique libre, au moins à certaines phases de la digestion. Il agit de savoir si la transformation des matières amylacées en sucre oluble peut continuer à s'effectuer dans l'estomac, au sein d'un milieu cide.

Hammarsten avait déjà montré qu'un degré d'acidité correspondant 0,035-0,050 d'acide chlorhydrique pour 100 entravait la fermenition saccharine. L'acide lactique et l'acide acétique agiraient de

se de corps réduit formé en 30 minutes à une température de 40°, avec 1 gramme d'amion converti en empois et de la salive diluée dans le rapport de 1 à 50, en s'arrangeant de çon que la dilution totale d'un essai corresponde à 100 cent. cubes Les corps réducteurs sont sés et transformés par le calcul en glucose ou dextrose.

1. L'action favorable de la peptone ressort des expériences suivantes de Chittenden : On issout 1 gramme d'amidon ou 2 grammes de glycogène dans 25 cent. cubes d'eau ; on y ajoute oit 50 cent. cubes d'eau, soit 50 cent. cubes d'une solution de peptone à 1 pour 100 et 25 cent. ibes de salive filtrée ; on abandonne le tout pendant 45 minutes à 40° ; on fait ensuite bouillir our détruire le ferment, on étend à 500 cent. cubes et on dose le sucre en pesant l'oxydule de ivre précipité. La peptone employée était pure, préparée avec de la fibrine ou de l'albumine agulée et une solution glycérique de pepsine avec 0,2 pour 100 d'acide chlorhydrique Après gestion on précipite et on lave par l'alcool et l'éther ; on redissout dans l'eau et on diae. Cette peptone laissant 0,89 à 1,71 pour 100 de cendres (sel marin et phosphore) :

! gramme d'amidon donne 0,3822 à 0,4188 de sucre sans peptone; avec 1 pour 100 de tone on a 0,4283 à 0,4785.

grammes de glycogène sans peptone donnent 0,6556 à 0,7297 de sucre.

grammes de glycogène avec 1 pour 100 peptone donnent 0,6683 à 0,7671 de sucre.

1 s'est assuré que les cendres de la peptone étaient sans influence.

même, mais moins énergiquement, car il faut plus de 0,1 pour 100 de ces acides pour enrayer l'activité diastasique de la salive.

Ainsi avec la salive seulement neutralisée, la quantité d'amidon saccharifiée pour 1 gramme d'amidon est de 0,3822 à 0,4188.

Avec la même salive additionnée de 0,025 pour 100 d'acide chlorhydrique, la saccharification n'est plus que de 0,0350 à 0,0450.

L'action défavorable exercée par l'acide chlorhydrique, même à la dose de 0,025 pour 100, est annulée et compensée par l'action inverse de la peptone.

Ainsi la salive avec 0,025 pour 100 d'acide chlorhydrique et 1 pour 100 de peptone a transformé 0,4509 à 0,4895 d'amidon en sucre, au lieu de 0,3822 à 0,4188.

Le carbonate de soude enraye le phénomène diastasique, mais l'addition de 1 pour 100 de peptone diminue son action défavorable, comme le montrent les nombres suivants :

	Salive seule.	Salive avec 0,5 p. 100 de carbonate de soude.		Salive avec 0,15 p. 100 de carbonate de soude	
		Sans peptone.	Avec peptone.	Sans peptone.	Avec peptone.
Amidon transformé, sur 1 gramme.	0,904	0,222	0,486	0,303	0,685
	0,835	0,214	0,515	0,331	0,701

D'après les expériences de Chittenden, une très petite dose d'acide chlorhydrique en plus de la neutralité favoriserait la transformation de l'amidon. Les nombres suivants ont été obtenus avec un mélange de 25 centimètres cubes d'empois à 1 gramme d'amidon, 50 centimètres cubes d'eau pure ou acide et 25 centimètres cubes de salive humaine filtrée, le tout maintenu à 40° centigrades pendant 45 minutes. En représentant par 100 la quantité d'amidon saccharifiée sans autre addition, on a

	Amidon saccharifié.
Avec 0,005 pour 100 d'acide chlorhydrique.	100,65
— 0,025 — —	76,49
— 0,050 — —	8,21

L'addition au mélange d'empois d'amidon et de salive de 50 centimètres cubes d'eau contenant du carbonate de soude donne une diminution moins sensible :

	Amidon saccharifié.
Avec 0,005 pour 100 de carbonate de soude.	95,90
— 0,025 — —	88,81
— 0,050 — —	88,32
— 0,150 — —	79,28

Le suc gastrique avec 0,025 pour 100 d'acide chlorhydrique él

:ation de 100 à 133,89; le même suc gastrique avec 0,05 acide l'arrête.

ıittenden, et Nylen l'acide chlorhydrique agit non seulement la réaction diastasique, mais aussi en détruisant de la ptya-:t, de la salive mise en digestion avant son emploi, pendant , avec 0,2 pour 100 d'acide chlorhydrique et ensuite neu- saccharifie plus que 26,13 au lieu de 100. D'après Nylen. tructeur se fait sentir à la dose de 0,075 à 0,1.

, le suc gastrique à 0,2 pour 100 d'acide chlorhydrique ɣaline en deux heures, à la température de 40°. Cependant, la digestion, lorsque la teneur en acide du liquide stomacal :ore aussi forte, la transformation en sucre peut continuer. t Eves sont arrivés à des résultats analogues, qui diffèrent ı certains points de ceux de Chittenden. En ajoutant à la ıc et neutralisée 0,0015 pour 100 d'acide chlorhydrique, déjà l'action diastasique, au lieu de l'exalter; avec 0,005 le est presque annulée. La salive neutre présente quelquefois : plus grande après addition de 0,0005 à 0,001 d'acide ue. Cet effet est dû à ce que les matières albuminoïdes peu- e l'acide et donner au tournesol une coloration rouge, sans e l'acide libre agissant sur la tropéoline 00. Mais dès que albuminoïdes sont à peu près saturées, l'influence nuisible : fait sentir. Langley a également reconnu que la salive hu- à digérer pendant une heure avec de l'acide chlorhydrique r 100, à la température de 40°, puis neutralisée, avait perdu de son énergie digestive; même l'acide à 0,001 pour 100 un effet sensible. Si à de la salive étendue de 10 à 20 volu- n ajoute 0,0075 pour 100 d'acide chlorhydrique et 1 pour ɔne, la diastase n'est pas détruite.

ne, l'alcalialbumine, l'acialbumine, la sérine et l'albumine œuf exercent la même influence que la peptone. On peut re que pendant les premières phases de la digestion stoma- ue la tropéoline 00 n'indique pas encore la présence d'acide ıatières albuminoïdes détruisent l'influence défavorable de hydrique[1].

re des nombres qui montrent qu'au-dessous d'une certaine limite l'acide chlor- xercer une influence favorable sur la digestion diastasique.

	Amidon transformé pour 1 gramme.		Acide chlorhydrique dans 100 de mélange, en plus que la neutralité.
	Salive neutre.	Mat. album. saturée par HCl.	
t. cubes de salive . . .	0,3968	0,3896	0,006
— . . c	0,3752	0,3973	0,003
— . . .	0,3470	0,3774	0,0015

Reinhard von der Velden a examiné de nombreux échantillons de liquide stomacal enlevé par la pompe, pendant les diverses phases de la digestion, à un homme sain. Il a trouvé que dans les premiers temps de la digestion, alors même que le liquide offre au papier bleu une réaction fortement acide, il n'y avait pas d'acide libre décelable au moyen de la tropéoline. En ajoutant à ce suc gastrique de l'empois d'amidon et de la salive fraîche, la coloration bleue fournie au début par le biiodure de potassium disparaît rapidement. Si au contraire on peut déceler la présence de l'acide chlorhydrique libre, cette coloration ne disparaît plus, quelle que soit la quantité de salive ajoutée.

Les résultats suivants montrent qu'au début du contact de la salive et de l'empois la transformation est très rapide, qu'elle se ralentit très vite et ne marche plus qu'avec une extrême lenteur :

Temps.	Quantité pour 100 d'amidon transformé
1 minute	39,82
5 —	44,09
10 —	45,36
15 —	45,99
30 —	47,57
45 —	49,72
60 —	50,73
120 —	52,57

Chittenden a mesuré l'influence exercée par diverses substances minérales et organiques sur l'activité diastasique de la salive. Cette influence est exprimée en nombres dans le tableau de la page suivante, l'activité de la salive non modifiée étant représentée par 100.

Le même savant a étudié l'action des gaz sur la digestion salivaire. On place 90 centimètres cubes d'empois étendu, contenant 1 gramme de fécule dans des fioles, on chauffe à 40° centigrades et on fait passer le gaz jusqu'à saturation, puis on ajoute la salive et on laisse encore passer le courant pendant 30 minutes.

Le liquide est ensuite porté à l'ébullition pour détruire le ferment et dosé saccharimétriquement.

En représentant par 100 l'effet obtenu avec la salive sans action gaz, on trouve :

Avec l'air	103,6
Avec l'oxygène	114,7
Avec l'acide carbonique	116,8
Avec l'hydrogène sulfuré	104,4
Avec l'hydrogène	94,6

L'acide carbonique augmente aussi l'activité diastasique du malt.

Au point de vue de l'influence de la température, on n'observe pas

	0,0003 p. 100	0,0005 p. 100	0,001 p. 100	0,002 p. 100	0,005 p. 100	0,010 p. 100	0,025 p. 100	0.05 p. 100	0,1 p. 100	0,5 p. 100	1,0 p. 100	2,0 p. 100	5,0 p. 100
$HgCl^2$	94,3	50,8	38,2	16,7	0	×	×	×	×	×	×	×	×
$HgBr^2$		88,9	59,6	27,3	×	×	×						
HgI^2	×	×	97,1	91,2									
$HgCy^2$	×	106,2	111,7	95,9						77,6			
$SO^4Cu + 5H^2O$	×	84,0	×	31,3	×	15,4	0	×	×	×	×	×	×
Acétate de plomb	100,7	100,3	100,3	97,7	85,2	85,7	×	99,5	98,6	88,9	78,5	×	28,5
Acide arsénieux	102,2	104,4	100,0	106,6	94,2	×	×						
Acide arsénique	×	100,5	93,0	×	0	×	×	×	×	×			
Arséniate d'ammoniaque	×	106,2	107,0	×	109,6	×	111,4	85,8	66,6	10,5	0	×	×
Émétique	×	×	104,5	×	107,9	114,5	×	114,5	120,2	168,3	101,6	79,4	30,9
$SnCl^2$	107,5	×	0	×									
Sulfate de zinc	99,7	101,3	98,5	96,3	90,9	84,5	×	52,8	47,5	0	×	×	×
Perchlorure de fer	×	91,5		25,5		6,61	0	×					
Sulfate ferreux	×	83,2	×	106,3	×	109,8	×						
Permanganate de potasse	×	×	×	×	68,5	×	0						
Sulfate de magnésie	×	×	×	×	×	×	108,5	×	×	35,1			
Cyanure de potassium	×	86,9	72,2	×	×	×	×	×	×		×		
Chlorate de potasse	×	×	×	×	×	×	×	×	×	104,8	106,0	×	80,5
Azotate	×	×	×	×	×	×	×	×	×	100,9	96,6	×	92,9
Cl Na	×	×	×	×	×	×	×	×	×	105,5	103,3	103,4	98,2
Borax	×	×	×	×	×	×	×	0	×	×	×	×	

différences marquées entre 20 et 55° centigrades. Le maximum paraît situé entre 40 et 45°, tandis que la diastase du malt offre son maximum entre 50 et 55°.

L'activité de la ptyaline s'affaiblit vers 65° et devient nulle à 70°. La diastase de l'orge résiste presque vers 80°.

On admet généralement que le phénol dilué n'entrave pas la fermentation diastasique de la ptyaline. Le fait est vrai quand on ajoute le phénol au mélange de salive et d'empois; mais si on laisse réagir le phénol sur la salive, pendant quelque temps, avant d'ajouter l'empois, on constate une diminution très notable de l'activité (Plugge).

L'alcool enraye également l'action de la ptyaline.

Solera a étudié la marche de la saccharification provoquée par la salive humaine en dissolvant 2gr,5 de fécule dans 100 centimètres cubes d'eau distillée. On introduit des quantités pesées de cette solution avec un poids égal de salive dans une fiole et on abandonne à digestion. De temps en temps on fait des prises d'essai et on dose le sucre par la liqueur de Fehling. Avec la salive humaine mixte, à la température de 10 à 12° centigrades, on trouve des traces de sucre après 12 secondes; cependant la transformation complète est longue et ce n'est que vingt-quatre heures après qu'on ne décèle plus d'amidon en ajoutant de l'acide iodique[1].

En employant 2 parties de salive pour 1 partie de solution d'empois, l'amidon disparaît en quatorze heures.

Si l'on opère entre 35 et 40° avec un mélange à parties égales de salive et de solution d'empois, la transformation est complète au bout de deux heures et demie.

Comparaison de l'activité saccharifiante des salives chez divers animaux. — 1° *Cheval.* La glande parotide du cheval est une glande albumineuse; la sublinguale est une glande purement muqueuse, cependant elle renferme du ferment diastasique. La sous-maxillaire est à la fois albumineuse et muqueuse. A l'exception de la salive parotidienne on trouve de la mucine dans les sécrétions de toutes les autres glandes en majorité dans la salive sublinguale.

Les glandes des joues en renferment le moins et se rapprochent de la parotide.

Les diverses salives du cheval, ainsi que la salive mixte, ne contiennent pas de sulfocyanures. Leur réaction est alcaline; elles renferment peu de principes solides. La salive mixte renferme plus de sels soluble

1. L'acide iodique étant réduit par le sulfocyanure de la salive fournit l'iode nécessaire la coloration de l'amidon. Solera considère l'acide iodique en présence de la salive comme un excellent réactif de l'amidon

que les autres ; la salive parotidienne est plus riche en sels solubles que la salive sous-maxillaire.

Parmi les sels solubles, le sel marin joue le principal rôle.

Le carbonate de chaux se trouve dans les trois espèces de salives : parotidienne, sous-maxillaire, mixte, dans les rapports des trois nombres : 3 : 2 : 1.

La salive du cheval contient des matières protéiques, entre autres de l'hémialbumose. La salive mixte saccharifie l'empois en un quart de minute, l'amidon cru en une demi-heure à deux heures. L'action diastasique sur les aliments du cheval, qui contiennent généralement l'amidon à l'état cru, ne peut donc commencer à s'effectuer que dans l'estomac. Une proportion d'acide chlorhydrique ne dépassant pas 0,02 pour 100 n'entrave pas sensiblement la saccharification.

Chaque variété de salive renferme de la ptyaline, quoique moins que la salive mixte. Lorsque la glande est restée quelque temps en repos, elle sécrète plus de ptyaline qu'après avoir fonctionné quelque temps. Ainsi la première sécrétion est très active ; les dernières portions ne le sont que peu ou pas du tout.

Le mélange de plusieurs salives ne possède qu'une activité égale à la somme des activités des salives employées à le former. Il ne se développe pas par le fait du mélange un surcroît de force saccharifiante.

Les salives ne présentent pas de pouvoir peptonisant vis-à-vis des matières albuminoïdes. La salive parotidienne seule provoque une faible peptonisation.

Après injection de $0^{gr},1$ de pilocarpine, la salive est moins filante, moins active et ne se trouble pas à l'air.

L'extrait aqueux de la glande parotide du bœuf, du mouton, du porc, du chien est fluide ; ceux des autres glandes salivaires sont plus ou moins visqueux et filants, notamment les extraits des glandes buccales et palatines, qui sont des glandes muqueuses. L'acide acétique précipite de la mucine de tous ces extraits, excepté de celui de la parotide.

Tous renferment de l'albumine ; on n'y trouve ni peptone, ni sucre, ni sulfocyanure. Pour comparer la puissance saccharifiante de ces divers extraits, on a fait réagir 15 à 30 centimètres cubes d'extrait sur 1 gramme d'amidon transformé en empois. On juge du pouvoir peptonisant en employant de la fibrine que l'on met en contact avec l'extrait tel quel, avec l'extrait faiblement acidulé, avec l'extrait alcalinisé.

Goldschmidt a recueilli, avec toutes les précautions voulues pour se préserver de l'influence des microbes (antisepsie), la salive parotidienne du cheval. Cette salive s'est trouvée fréquemment inactive ; mais par le fait du contact de l'air elle devient active, comme si un produit générateur du ferment diastasique était amené par là à la forme

active. L'influence déterminante de l'air ne dépend pas de l'oxygène.

Bœuf. L'extrait aqueux des glandes sous-maxillaires et parotidiennes a produit la saccharification de l'amidon en deux heures; les autres n'ont produit un peu de sucre qu'au bout de seize heures. Les extraits glycériques des glandes sous-maxillaires et parotidiennes sont les plus actifs; les autres ont une action faible ou nulle. L'addition d'un peu d'alcali favorise la puissance saccharifiante des extraits des deux glandes précédentes et n'a pas d'influence sur les autres.

La fibrine ne se dissout pas dans les extraits tels quels; elle se fluidifie en partie dans les extraits acidulés ou alcalinisés, mais sans se convertir en peptones.

Mouton. L'extrait phéniqué de toutes les glandes salivaires du mouton agit sur l'amidon; après quatre heures, on constate partout la production du sucre. Après quatorze heures les extraits parotidiens, sous-maxillaires, ceux des glandes buccales et palatines fournissent beaucoup de sucre; les extraits des glandes labiales et sublinguales en donnent peu. Les extraits glycérinés agissent en général moins énergiquement.

Les expériences de digestion de la fibrine ont donné les mêmes résultats qu'avec les extraits salivaires du bœuf.

Porc. L'extrait phéniqué de n'importe quelle glande développe après trois heures la saccharification. L'extrait parotidien en donne $0^{gr},312$; l'extrait sous-maxillaire $0^{gr},014$. Les autres glandes ont fourni des traces appréciables de sucre, mais qualitativement seulement, et ce n'est qu'après vingt heures que le dosage était possible.

Les extraits glycérinés au carbonate de soude se comportent de même.

La fibrine n'est pas peptonisée.

Chien. Après trois heures, tous les extraits phéniqués ont donné des quantités mesurables de sucre (0,01 à 0,028). Les extraits glycérinés agissent déjà après une heure, à l'exception cependant de celui de la glande orbitale. Il n'y a pas d'action sur la fibrine.

Des recherches que nous venons de résumer Ellenberger et Hofmeister tirent les conclusions suivantes :

Chez les animaux examinés, toutes les glandes de la cavité buccale (parotide, sous-maxillaire, sublinguale, buccales supérieures et inférieures, les glandes des lèvres et du palais) sont aptes à donner des extraits saccharifiants ; la transformation de l'amidon en sucre est précédée de la production d'amidon soluble et d'érythrodextrine.

Le teneur en ferment varie avec la glande et l'espèce animale. Sous ce rapport, les animaux se classent dans l'ordre suivant : porc, chien, mouton, bœuf.

Astaschewsky range les salives dans l'ordre suivant d'après leur force diastasique décroissante : rat, lapin, chat, chien, mouton, chèvre.

La salive mixte du rat agit avec une énergie remarquable sur l'amidon. Recueillie sur des fragments de papier buvard et mise en contact avec l'empois, il l'éclaircit en trois minutes.

La salive sous-maxillaire du chien agit plus fortement que la salive mixte; au contraire, la salive parotidienne ne donne pas de réaction, même après seize heures.

La salive du mouton et celle de la chèvre sont peu actives.

Des essais dirigés parallèlement aux précédents, avec des infusions des glandes[1], ont montré que ces extraits saccharifient plus énergiquement que la salive correspondante. On a trouvé ainsi que l'extrait parotidien du mouton et de la chèvre a à un certain degré le pouvoir de saccharifier.

Les glandes sous-maxillaires ont donné des extraits plus puissants que la parotide. L'énergie relative de ces extraits suit le même ordre que celle des salives.

La salive des herbivores n'est pas plus saccharifiante que celle des carnivores.

Les extraits aqueux des muscles possèdent un pouvoir de saccharification presque aussi grand que celui des glandes salivaires.

On admet généralement que chez l'homme la salive parotidienne est plus alcaline que celle des autres glandes. Astaschewsky, ayant recueilli la salive parotidienne au moyen d'un tube placé dans le canal de Stenon, a observé que le liquide recueilli est fluide; il n'agit pas sur le papier de curcuma et offre la réaction amphotère avec le tournesol. Le virage acide (bleu au rouge) apparaît d'autant plus difficilement et le virage alcalin (rouge ou bleu) d'autant plus aisément que la muqueuse buccale a été plus fortement excitée.

Le maximum de l'action diastasique correspond à la salive la plus acide. Conservée en vase ouvert, même à basse température, cette salive se trouble et perd la propriété de rougir le papier bleu. Il est probable, d'après cela, que la salive parotidienne doit son caractère amphotère acide à la présence d'acide carbonique ou d'un bicarbonate.

Suc gastrique.

Ce liquide, qui, comme nous le verrons plus loin, joue un rôle très important dans la digestion des matières protéiques, est sécrété par un grand nombre de petites glandes, dites glandes à pepsine, qui sont placées dans la profondeur de la muqueuse de l'estomac, principalement

1. Faites à 0° avec 10 parties d'eau, 1 partie de glandes hachées, pendant 48 heures, puis filtrées.

dans la grande courbure de cet organe; elles ne se rencontrent pas dans le voisinage de la région pilorique. La sécrétion est provoquée par l'excitation directe qu'exercent les aliments sur la muqueuse stomacale.

Pour recueillir ce suc et l'étudier chimiquement, le procédé le plus commode et le plus pratique consiste à préparer sur un chien de forte taille une fistule stomacale permanente, munie d'une canule en argent, en suivant à cet effet le procédé indiqué par Cl. Bernard. On laisse couler le suc quelque temps après la prise de nourriture.

Le suc gastrique est généralement incolore; chez le mouton cependant il a une teinte brunâtre. Il est limpide, à peine opalescent, non filant, à odeur fade (*sui generis*), à saveur fade et acidulée. Sa densité est très voisine de 1; il ne contient, en effet, que 1 à 3 pour 100 de matériaux solides. La réaction est franchement acide; nous reviendrons sur ce point avec plus de détails. Le produit le plus important contenu dans le suc gastrique est la *pepsine* ou ferment soluble doué du pouvoir de transformer les matières albuminoïdes en *peptones*, c'est-à-dire en produits assimilables. Ne contenant pas d'albumine et ne pouvant en contenir, le suc gastrique ne se coagule pas par la chaleur.

D'après Ch. Schmidt, la composition moyenne du suc gastrique pris sur un chien fistulé serait pour 1000 :

Eau	973,062
Résidu solide	26,938
Pepsine et peptone	18,127
Acide chlorhydrique libre	3,050
Chlorure de potassium	1,125
— de sodium	2,506
— de calcium	0,624
— d'ammonium	0,468
Phosphate de chaux	1,729
— de magnésie	0,226
Phosphate de fer	0,082

Les deux facteurs les plus importants du suc gastrique sont : l'*acide* et la *pepsine*. C'est en effet, sous l'influence de ces deux produits que la digestion des matières protéiques est effectuée. Nous les examinerons successivement en détail.

Acidité du suc gastrique. — Elle est généralement et depuis longtemps attribuée à la présence d'acide chlorhydrique libre, c'est-à-dire non combiné à une base minérale sous forme de chlorure.

Quand on distille à sec le suc gastrique, en facilitant l'entraînement de l'acide chlorhydrique hydraté au moyen d'un courant d'hydrogène, il est facile de constater dans le liquide distillé la présence d'acide chlorhydrique. Pour cette expérience, il est plus avantageux d'opérer

avec le liquide extérieur provenant d'une dialyse, liquide qui est débarrassé des matières organiques colloïdales que peut renfermer le suc.

Le résultat positif que l'on obtient ainsi ne constitue pas cependant une preuve complète de l'existence d'acide chlorhydrique libre dans le suc gastrique soumis à l'expérience.

On a objecté maintes et maintes fois que les chlorures alcalins qui se trouvent en abondance dans le suc gastrique peuvent être décomposés sous l'influence de la chaleur par des acides organiques, tels que l'acide lactique, et fournir par la distillation l'acide chlorhydrique, bien que celui-ci ne préexistât pas dans la liqueur. On sait également que le phosphate acide de soude peut réagir sur les chlorures alcalins et déplacer de l'acide chlorhydrique.

Pour résoudre définitivement la question de la nature vraie de l'acide libre du suc gastrique, il est donc nécessaire de recourir à des réactions de nature à éloigner la possibilité d'une action secondaire faussant les résultats.

Divers travaux importants ont été effectués dans cette direction. M. Laborde ayant recueilli le suc gastrique au moyen de la pompe stomacale de Coudereau, après injection d'une certaine quantité d'eau, constate que l'action inversive de ce liquide sur le sucre de canne et l'action saccharifiante sur l'amidon sont loin d'être aussi énergiques que celles d'une solution d'acide chlorhydrique au millième, tandis qu'une solution d'acide tartique au degré d'acidité du suc gastrique se comporte à peu près comme ce dernier vis-à-vis du sucre de canne.

Un mélange de bioxyde de plomb, de sulfate d'aniline et d'acide chlorhydrique *libre* fournit au bout de peu de temps une coloration acajou persistante; avec l'acide lactique on n'observe qu'une nuance vineuse, qui passe ensuite au violet. Le suc gastrique offre également ce dernier phénomène. Laborde conclut de ses expériences que l'acidité du suc gastrique est due à de l'acide lactique (acide dont la présence peut être directement démontrée), et non à de l'acide chlorhydrique. Cette manière de voir ne peut être acceptée, car, comme l'a montré Schabó, la présence de certaines matières organiques, telles que la peptone, peut modifier l'activité saccharifiante ou inversive des acides.

Au moyen d'une série d'expériences faites avec du sucre de canne et des solutions à 1 pour 1000 d'acides chlorhydrique, lactique et de suc gastrique, avec des proportions variables de peptone, Schabó a trouvé que dans tous les cas la présence de ce dernier corps diminue l'intensité inversive; cette diminution, pour la même proportion de peptone, de sucre et d'acide, est beaucoup moins marquée avec l'acide chlorhydrique qu'avec l'acide lactique, dans le rapport par exemple de 5,6 à 0,7.

Au point de vue de l'effet le suc gastrique vient se placer entre deux,

mais se rapproche davantage de l'acide chlorhydrique, puisque le nombre représentant l'effet relatif de la peptone est 4,3.

Le rapprochement est plus accentué dans les expériences de saccharification de l'amidon. Ici encore la présence de la peptone affaiblit l'action de l'acide; mais, même sans peptone, on voit le suc gastrique agir plutôt comme une solution d'acide chlorhydrique que comme une solution d'acide lactique. On chauffe pendant deux heures à 155° de l'amidon cru avec acide chlorhydrique à 1 pour 1000, acide lactique à 1 pour 1000, suc gastrique. Le sucre formé est dosé, on a trouvé : avec acide chlorhydrique 0,125 pour 100 de sucre, avec acide lactique 0,007 pour 100, avec suc gastrique 0,119 pour 100.

On a proposé les réactifs suivants pour déceler la nature de l'acide libre:

Le phénylsulfate de potasse distillé avec de l'acide chlorhydrique à 1 pour 1000 fournit du phénol dans les premières gouttes qui passent, tandis qu'il n'y en a pas avec l'acide lactique à 1 pour 1000; cependant il ne faut pas perdre de vue que l'acide lactique plus concentré en donne aussi.

Les sels ferriques à acides organiques ne se colorent pas par le sulfocyanure d'ammonium, à moins qu'on ne fasse intervenir une petite quantité d'acide minéral, tel que l'acide chlorhydrique. Ce fait peut être utilisé pour le dosage colorimétrique de l'acide chlorhydrique. On prépare deux solutions, l'une contenant 1/2 pour 100 de sulfocyanure d'ammonium, l'autre 1/2 pour 100 de lactate double ferricosodique. Les deux liquides sont mélangés à volumes égaux. A 1 centimètre cube de ce mélange on ajoute 0,6 centimètres cubes d'acide chlorhydrique à 1 pour 1000. Il se produit une belle coloration rouge; puis à un autre centimètre cube du mélange on ajoute assez de suc gastrique pour amener la même teinte, en ayant soin de diluer la première épreuve au degré de la seconde.

Sur 26 échantillons de sucs gastriques humains, 7 seulement ont donné un résultat négatif pour l'acide chlorhydrique; leur acidité était du reste faible et leur pouvoir digestif peu marqué. Les autres avaient une action digestive prononcée et contenaient de 1/5 à 1 3/5 pour 100 d'acide chlorhydrique, en moyenne 0,93 pour 1000, nombres inférieurs à ceux de Schmidt; cette différence s'explique, vu que ces sucs gastriques étaient dilués par l'eau introduite dans l'estomac avant l'extraction par la pompe.

M. Ch. Richet a fait des études très intéressantes sur l'acidité du suc gastrique, en utilisant à cet effet le liquide pur, exempt de salive, fourni par un sujet humain ayant subi l'opération de la gastrotomie et muni d'une fistule stomacale servant à l'alimentation.

Le conduit œsophagien était entièrement oblitéré.

e liquide sécrété à la suite d'une excitation réflexe de la muqueuse :ale était incolore, filant, à odeur faible. Son degré acidimétrique espondait en moyenne à 1,7 pour 1000 d'acide chlorhydrique, avec minimum de 0,5 et un maximum de 3,2 pour 1000.

ichet a montré, comme l'avait déjà fait C. Schmidt, que la somme bases contenues dans le suc gastrique n'est pas suffisante pour la ıration de l'acide chlorhydrique.

	Suc gastrique pur et exempt d'aliments.		
a. Chlore total	2,568	1,669	pour 1000
b. Chlore correspondant à l'acidité.	1,645	0,923	—
c. Chlore combiné aux bases fixes.	0,989	0,837	—
d. Chlore combiné à l'ammonium.	0,355	0,355	—
$a-(c+d)$	+ 1,224	+ 0,479	—
$b+c-a$	+ 0,066	0,091	—
$b-[a-(c+d)]$	0,421	0.445	—

	Suc gastrique avec aliments.
a.	4,077
b.	2,002
c.	3,599
$a-c$	+ 0,478
$b+c-a$	+ 1,524

Les différences positives entre $b+c$ et a tiennent à ce que les bases ıt été calculées comme soude, tandis qu'en réalité il y en a dont l'équi-ılent est plus élevé; mais cette erreur tend à diminuer $a-c$ et par ɔnséquent ajoute une preuve de plus, $a-c$ restant malgré cela positif.

Pour rechercher l'acide lactique, Richet sature par le carbonate de ɔude 1 kilogramme de suc mélangé d'aliments, évapore à consistance ırupeuse et épuise par l'alcool. Le résidu de l'évaporation des liquides lcooliques est acidulé avec de l'acide sulfurique et traité à plusieurs eprises par l'éther. L'extrait éthéré a donné 0,431 grammes de lactate e zinc (lactate de fermentation à 7,75 pour 100 d'eau de cristallisa-ion), lactate qui correspond à 0,17 pour 1000 d'acide chlorhydrique eulement, tandis que le minimum d'acidité calculé en acide chlorhy-lrique, est de 0,5 pour 1000 et la moyenne de 1,7 pour 1000.

Richet s'est encore servi, pour établir la nature de l'acide gastrique, le la méthode du coefficient de partage d'un produit dans deux dissol-vants, méthode due à MM. Berthelot et Jungfleisch. Si l'on agite avec un excès d'éther une solution aqueuse d'un acide, l'eau et l'éther se parta-gent l'acide suivant un rapport spécial à chaque acide et qui est exprimé numériquement par le coefficient de partage [1]. Pour les acides minéraux dont la majeure partie reste dans le liquide aqueux, le coefficient de ɔartage est plus grand que 500. Pour les acides organiques, le coeffi-

1. On donne le nom de *coefficient de partage* au rapport entre la quantité d'acide restée

cient de partage est beaucoup plus faible. Ainsi avec l'acide lactique de fermentation il a été trouvé compris entre 8,5 et 11,5, moyenne 10[1].

Le suc gastrique humain frais a donné un coefficient de partage égal à 217,0. Ce suc ne renferme donc presque que des acides minéraux. Conservé longtemps, le suc gastrique fournit un coefficient de partage de plus en plus faible.

Après trois mois, il a été trouvé égal à 16,9.

Pour le suc gastrique mélangé aux aliments le coefficient a été trouvé en moyenne chez l'homme égal à 40,0 et chez le veau égal à 28,6 à 30,8. Il se développe donc des acides organiques pendant la conservation du suc ou pendant la digestion stomacale. Cette production d'acides organiques correspond à une augmentation notable de l'acidité; en représentant par 100 l'acidité normale du suc pur, l'acidité après un certain temps de digestion alimentaire peut atteindre une valeur représentée par 150 et 170.

Si l'on agite le suc gastrique, à plusieurs reprises, avec des volumes constants d'éther, on observe à chaque nouvel épuisement un abaissement du coefficient de partage.

L'extrait éthéré agité à son tour avec de l'eau fournit un nouveau coefficient qui peut renseigner sur la nature de l'acide contenu dans l'éther. Il a été trouvé variant entre 2 et 4, ce qui ferait penser que l'acide organique est de l'acide lactique musculaire plutôt que de l'acide lactique de fermentation : conclusions qui sont confirmées par l'étude du sel de zinc et du sel de chaux correspondants.

Les expériences de M. Richet établissent en outre que l'acide chlorhydrique non combiné à des bases minérales ou à de l'ammoniaque ne se trouve cependant pas dans le suc gastrique à l'état de complète liberté, mais qu'il y est combiné d'une manière instable à des substances amidées, telles que la leucine et la tyrosine.

Voici les preuves fournies à l'appui de cette opinion :

L'acide chlorhydrique employé en excès décompose complètement l'acétate de potassium en solution aqueuse, comme l'a démontré M. Berthelot au moyen de la méthode du coefficient de partage.

Le suc gastrique à titre acidimétrique égal à celui de sa solution chlorhydrique ne décompose que la moitié environ de l'acétate employé. Coefficient de partage du suc gastrique de poisson ou de mouton après addition d'acétate 5,0 à 4,3, moyenne 5,7 ; coefficient de partage d'une

en solution dans l'unité de volume d'eau et celle dissoute dans l'unité de volume d'éther. Ce rapport est indépendant, dans une certaine mesure, de la concentration du liquide aqueux et du volume d'éther employé dans l'expérience.

1. C'est-à-dire qu'en agitant 1 volume du liquide aqueux contenant l'acide lactique avec 10 volumes d'éther, l'acide sera partagé en deux parts égales entre l'eau et l'éther.

hlorhydrique de même acidité additionnée d'acétate 1,7. Ce ›mbre est très rapproché de 1,4, coefficient de partage de l'acide

ajoute à la solution chlorhydrique 1 équivalent de glycocolle :ine pour 1 équivalent d'acide, le coefficient s'élève à 2,5-2,8; uivalents de leucine il monte à 3,8; avec 3 équivalents de leu- ›nte à 4,8.

on a trouvé de la leucine et de la tyrosine dans l'extrait de de veau.

s expériences de dialyse, l'acide du suc gastrique ne se com- comme de l'acide chlorhydrique libre. Ainsi, avec le suc gas- poisson soumis à une dialyse de vingt-quatre heures on a colonne I correspondant au suc initial, la colonne II au liquide et la colonne III au liquide intérieur :

	Pour 1000.		
	I.	II.	III.
ıloro total	3,932	0,526	3,113
ıloro correspondant à l'acidité calculée en acide hlorhydrique	3,585	0,256	3,454
ıloro combiné aux bases calculées en soude	2,15	0,491	2,26
ıloro combiné aux bases calculées en potasse	1,75	0,396	1,86
›yenne de c et c'	1,95	0,443	2,05
$ı - c''$	1,98	0,083	1,068

te de ces nombres que le quart des chlorures alcalins contenus ıc gastrique a passé dans le liquide extérieur par dialyse, tan- /25 seulement de l'acide chlorhydrique s'est diffusé.

mettant pendant le même temps à la dialyse trois solutions de gré d'acidité, la première formée d'acide chlorhydrique pur, e de chlorhydrate de leucine, la troisième de suc gastrique ; de l'acide chlorhydrique, les quantités d'acides diffusés dans ıs sont entre elles dans les rapports des nombres 10, 7, 3.

het ayant broyé en bouillie homogène la muqueuse de l'esto- orc l'a fait digérer avec 250 centimètres cubes d'acide chlorhy- endu ; on décante et on filtre après vingt-quatre heures.

du est repris de même quatre ou cinq fois avec de nouvelles d'acide. Les liquides sont soumis à la dialyse dans des vases t. Les premiers épuisements n'ont laissé passer à travers le ue la dixième partie de la quantité d'acide fournie par une l'acide chlorhydrique au même degré d'acidité; les derniers nts, au contraire, se comportèrent à peu près comme la solu- hydrique pure; ils renfermaient très peu de pepsine et beau- ›eptone. Ce résultat vient à l'appui de l'opinion de C. Schmidt

et de Schiff, qui considèrent la pepsine comme le corps qui fixe plus particulièrement l'acide chlorhydrique.

La leucine et la peptone n'abaissent pas au même degré le pouvoir diffusif de l'acide chlorhydrique.

L'expérience suivante prouve nettement que l'acidité du suc gastrique pur ne peut être attribuée à l'acide lactique. Le suc gastrique humain conservé pendant un jour offrait un coefficient de partage égal à 137,1; après avoir été additionné de lactate de baryte, son coefficient de partage est tombé à 9,9, nombre égal à celui de l'acide lactique ordinaire. On aurait trouvé 9,9 dès le début, si l'acidité avait été occasionnée par l'acide lactique.

M. Richet a constaté, comme M. Laborde et Szabó, que le suc gastrique n'intervertit pas la saccharose à la manière de l'acide chlorhydrique libre.

Tandis qu'une solution à 2,4 ou 3,4 pour 1000 d'acide chlorhydrique bouillie une demi-minute avec du sucre de canne fournit la réaction de Trommer du sucre interverti, le suc gastrique de même concentration acide reste inactif. Mais si on neutralise celui-ci ou si on l'étend d'eau, et si on ramène la liqueur au titre acidimétrique initial par addition d'acide chlorhydrique, on peut produire l'inversion.

Le sulfate d'aniline et le bioxyde de plomb, le cyanure de potassium et le citrate ferrique ne révèlent pas la présence d'acide chlorhydrique libre dans le suc gastrique.

Lorsqu'on titre le suc gastrique avec de l'eau de chaux, en présence de la phtaléine du phénol, la coloration rouge qui indique le passage n'apparaît que très lentement, comme cela arrive avec de la leucine chlorhydrique, tandis qu'avec l'acide chlorhydrique dilué elle se manifeste brusquement.

Uffelmann a soumis à un examen expérimental les méthodes applicables à la recherche des acides du suc gastrique. D'après lui, l'acide lactique libre serait facile à caractériser au moyen du perchlorure de fer et de l'acide phénique. On mélange 10 centimètres cubes d'une solution à 4 pour 100 d'acide phénique avec 20 centimètres cubes d'eau et on y ajoute une goutte de solution officinale de perchlorure de fer. La liqueur reste limpide et se colore en bleu améthyste, couleur qui passe au jaune pur ou au jaune-verdâtre sous l'influence de la plus petite quantité d'acide lactique. On peut reconnaître ainsi 0,1 pour 1000 de cet acide. La quantité de solution acide doit être proportionnée au volume du réactif. Ainsi pour 2 centimètres cubes de liqueur bleue il faut au moins $0^{cc},8$ de solution lactique à 1 pour 1000 pour provoquer l'effet voulu. La présence de l'acide chlorhydrique gêne la réaction.

Les matières albuminoïdes et les phosphates la masquent par suite de production d'un trouble. Dans ce cas il convient d'extraire préalablement l'acide lactique au moyen de l'éther et d'opérer avec l'extrait héré.

On peut aussi faire usage d'une solution très étendue de perchlorure s fer (2 à 3 gouttes de solution à 10 pour 100 pour 50 centimètres bes d'eau). Cette liqueur est presque incolore et prend une teinte une intense par addition d'une solution lactique à 1 pour 1000.

Pour la recherche de l'acide chlorhydrique libre on a proposé le violet e Paris ou violet de méthyle. La solution violette passe au bleu sous influence de l'acide chlorhydrique libre. On introduit dans un verre à laction quelques gouttes de solution concentrée de violet, puis le ontenu de l'estomac filtré et l'on compare la nuance et les propriétés pectrales du liquide obtenu à celles d'une même quantité de couleur tendue au même degré avec de l'eau. La sensibilité de la méthode tteint sa limite inférieure lorsque l'acidité du liquide filtré atteint 0,5 0,4 pour 1000 suivant la proportion de peptone et de matières albuminoïdes. Les peptones, en effet, tendent à entraver la réaction.

Si l'on mélange 1/2 centimètre cube de vin rouge (vin de Bordeaux ur) à 3 centimètres cubes d'alcool et à 3 centimètres cubes d'éther et à l'on ajoute au liquide presque incolore ainsi formé la liqueur acide, il uffit de 2 centimètres cubes d'une solution à 0,45 ou 0,5 pour 1000 d'acide chlorhydrique pour développer une belle coloration rose, que la présence de peptones, d'albumine et de sels ne gêne pas. On peut aussi faire usage de la matière colorante des myrtilles, en imprégnant des bandelettes de papier à filtre dans une solution de ce pigment dans l'alcool amylique. Après dessiccation elles sont colorées en bleu ou bleu-grisâtre et prennent une teinte rouge rosé sous l'influence d'une solution chlorhydrique à 0,24 pour 1000, et cette nuance persiste si on laisse le papier trempé dans l'éther. Les peptones, l'albumine et les sels sont sans influence sur le succès. L'acide lactique ne développe la coloration rose qu'à la dose de 4 à 4,5 pour 1000, l'acide acétique à la dose de 5 à 6 pour 1000; l'acide butyrique à la dose de 4,5 pour 1000. Si donc la teneur acide ne dépasse pas 2 pour 1000, ce qui est le cas général, et si l'on voit apparaître la coloration rose, on ne peut l'attribuer qu'à l'influence de l'acide chlorhydrique. De plus, la teinte rose produite par les acides organiques disparaît sous l'influence de l'éther.

Le suc gastrique est d'abord essayé au papier de tournesol, puis partagé en 4 portions. La première sert au titrage de l'acidité totale, la seconde à la recherche de l'acide lactique, la troisième à la recherche de l'acide chlorhydrique, et enfin la quatrième à celle de l'acide acé-

tique et de l'acide butyrique. A cet effet on agite avec de l'éther et l'on examine l'extrait avec le perchlorure de fer. Le réactif le plus sensible pour déceler la présence d'acides libres en général serait la tropéoline 00. La solution aqueuse ou alcoolique concentrée de ce corps est jaune d'or brunâtre et se teinte en rouge-rubis ou rouge-brun foncé sous l'influence de très petites doses d'acides chlorhydrique ou lactique libres. Les phosphates neutres et acides, ainsi que les lactates, ne brunissent pas la solution de tropéoline, mais occasionnent seulement un précipité granuleux, en même temps que la liqueur prend une teinte jaune-paille.

Suivant Köster, il vaut mieux procéder de la manière suivante dans la recherche des acides au moyen des matières colorantes : Il ajoute à quelques centimètres cubes (2 à 3) du liquide acide à examiner 1 à 2 gouttes de réactif coloré : 2 gouttes de solution de violet de méthylaniline à 0,05 pour 100 pour 2 centimètres cubes de la liqueur acide: coloration bleu-violet faible avec 0,01 pour 100 acide chlorhydrique; bleue avec 0,03 pour 100 d'acide chlorhydrique. L'acide lactique à 1 pour 100 colore en bleu-violacé moins intense que l'acide chlorhydrique à 0,02 pour 100, et de plus la couleur disparaît par agitation avec l'éther.

La tropéoline en solution à 0,025 pour 100, 5 gouttes pour 2 centimètres cubes de solution acide, donne une belle couleur rose avec l'acide chlorhydrique à 0,02 pour 100; l'acide lactique ne développe qu'une couleur rose pâle à la concentration de 0,5 pour 100.

Le réactif de Mohr permet de déceler 0,01 pour 100 d'acide chlorhydrique.

Le vin rouge donne la réaction indiquée plus haut avec de l'acide chlorhydrique à 0,04 pour 100, tandis que l'acide lactique doit être à 1 pour 100.

Le vert-malachite n'est pas tout à fait aussi sensible que les réactifs précédents, mais il a le précieux avantage de ne virer que sous l'influence de l'acide chlorhydrique et non sous celle de l'acide lactique même assez fort.

La solution de vert-malachite à 0,025 pour 100 offre une belle teinte verdâtre, que l'acide chlorhydrique fait passer au vert-émeraude. La réaction apparaît déjà, bien que faiblement, avec de l'acide à 0,04-0,05 pour 100; l'acide lactique à 10 pour 100 ne donne rien.

On essaye d'abord avec le papier de tournesol, puis avec le vert-malachite; si la coloration passe au vert-émeraude, on peut conclure avec certitude à la présence de l'acide chlorhydrique; s'il n'y a pas d'acide chlorhydrique, on recherche l'acide lactique au moyen du perchlorure de fer, comme il est dit plus haut. Deux cas peuvent se pré-

ıter : 1° il n'y a pas de coloration jaune (absence d'acide lactique) ; recherche l'acide chlorhydrique par le violet de méthyle, le réactif ›hr ou le vin rouge; 2° il y a forte coloration jaune ; on épuise le quide aqueux par l'éther pour lui enlever la majeure partie de son ide lactique ; puis on recherche l'acide chlorhydrique.

Au moyen du violet de méthylaniline, on peut doser approximativeent et assez exactement pour les besoins de la clinique la quantité acide chlorhydrique contenue dans le suc gastrique.

On titre avec une solution alcaline très étendue ou avec du phoshate disodique la liqueur acide additionnée de violet de méthyle, en arrêtant lorsque la couleur primitive du violet est restituée.

D'après les dernières recherches de Cahn et Méring, la réaction du olet de méthyle n'est pas concluante, vu que la coloration bleue peut ı développer avec des solutions à 1,5 et 2,0 pour 100 de chlorures eutres ClNa, Cl^2Ca, $ClAzH^4$. De plus, la peptone, les matières albuinoïdes, la leucine et d'autres corps analogues, la mucine, entravent la ›loration bleue de l'acide chlorhydrique.

En face des incertitudes que présentent les réactifs colorés dont action bien constatée avec des solutions acides pures est généralement ıodifiée et entravée par les corps étrangers, Cahn et Méring proposent ı marche suivante : 50 centimètres cubes de suc gastrique filtré sont istillés aux 3/4 à feu nu ; on ajoute au résidu assez d'eau pour ramener ı volume à 50 centimètres cubes et on distille de nouveau les 3/4. Le quide distillé renferme les acides volatils, dont on détermine la valeur quivalente par une liqueur alcaline titrée.

Le résidu de la distillation est fortement agité, à six reprises différentes, avec chaque fois 500 centimètres cubes d'éther pur. On distille éther et dans le résidu de cette distillation, qui renferme la totalité de acide lactique ; on dose ce dernier acidimétriquement.

La solution aqueuse, encore acide, restée après le traitement à 'éther, est également titrée acidimétriquement; au lieu de cela, on ature le liquide avec de la cinchonine en excès jusqu'à neutralité au papier. On agite la solution neutralisée avec du chloroforme, dans un entonnoir à brome, en renouvelant le chloroforme 3 ou 4 fois. Les solutions chloroformiques sont ensuite distillées et le résidu est repris par l'eau; on y dose le chlore sous forme de chlorure d'argent.

Les auteurs cités sont arrivés aux conclusions suivantes : Une demi-heure après l'introduction des aliments, l'estomac de l'homme sain renferme une dose déterminable d'acide chlorhydrique. Avec une nourriture purement azotée, on ne trouve que de l'acide chlorhydrique ; avec une nourriture mixte, l'acide chlorhydrique est accompagné de quantités appréciables d'acide lactique de fermentation et d'acides volatils.

Dans les cas de cancer de l'estomac, l'acide chlorhydrique ne fait pas défaut, comme on avait été amené à le penser en employant le violet de méthylaniline, dont la sensibilité est annulée par les produits carcinomateux.

En utilisant la méthode de Rabuteau, fondée sur l'emploi de la quinine, pour reconnaître les hydracides libres à côté de leurs sels, Hüh a établi que, lorsqu'on introduit dans l'organisme des bromures ou des iodures alcalins, le suc gastrique renferme au bout d'un certain temps des acides bromydriques et iodhydriques libres.

Expérience. — A un chien de 25 kilogrammes, on administre pendant 20 jours et 2 fois par jour 3 grammes de bromure de sodium, puis pendant 15 jours 3 fois 3 grammes du même sel. A partir du 21e jour on lave l'estomac une fois par jour. Le liquide bleuit la solution de violet de méthylaniline; il est chauffé avec un excès de quinine, à 50-60°; après neutralisation, on filtre et on évapore à sec. Le résidu est épuisé par le chloroforme. La solution chloroformique distillée donne un résidu dans lequel on dose le chlore et le brome en précipitant avec le nitrate d'argent, pesant et convertissant le bromure en chlorure au moyen du chlore : 8,8927 de résidu ont donné 2,4005 de chlorobromure d'argent renfermant 0gr,3701 de chlore et 0gr,3848 de brome; soit 4,28 pour 100 d'acide bromhydrique. Dans une autre expérience on a trouvé 3,45 pour 100 d'acide chlorhydrique et 13,57 pour 100 d'acide bromhydrique.

En employant le bromure de potassium, on a obtenu 1,99 pour 100 d'acide chlorhydrique et 5,23 pour 100 d'acide bromhydrique. Avec l'iodure de potassium les résultats ont été : 4,57 pour 100 d'acide chlorhydrique et 0,44 pour 100 d'acide iodhydrique, et 5,78 pour 100 d'acide chlorhydrique et 0,15 pour 100 d'acide iodhydrique.

On s'est assuré qu'avec un mélange de chlorures, bromures et iodures alcalins, sans acides libres, le traitement chloroformique ne donne qu'un résultat négatif; le procédé repose sur la solubilité des sels halogènes de quinine dans le chloroforme.

Ces expériences offrent un intérêt particulier, car elles démontrent l'existence dans l'organisme, et en particulier dans l'estomac, d'une force capable de dissocier les sels halogènes en acides et bases.

R. Maly a cherché à expliquer la mise en liberté de l'acide chlorhydrique du suc gastrique, en se fondant sur les travaux de Graham et sur les considérations suivantes :

Posch a montré que par dialyse le phosphate de soude ordinaire PhO^4Na^2H se laisse partager en phosphate acide PhO^4HNa et en phosphate neutre. En général, les acides diffusent plus facilement que les sels acides et ceux-ci plus facilement que les sels neutres.

D'autre part, le sérum du sang, malgré sa réaction alcaline, contient les sels à réaction acide. Le phosphate ordinaire de soude $Ph\theta^4Na^2H$ traité en solution par l'acide carbonique se change en phosphate acide $Ph\theta^4NaH$, en même temps qu'il se forme du bicarbonate; la liqueur étendue ne précipite plus par le chlorure de baryum. Le sang contenant du phosphate bisodique et un excès d'acide carbonique doit en même temps renfermer du phosphate acide susceptible de se maintenir en présence de sels à réactions alcalines (phosphate bisodique et bicarbonate, qui masquent sa réaction acide).

Les sels à réactions alcalines que nous venons de nommer, $Ph\theta^4Na^2H$ et $C\theta^3NaH$, sont en réalité des sels acides qui dans certains cas peuvent fournir des acides libres. Ainsi

$$\underset{\text{à réaction alcaline}}{2(Ph\theta^4Na^2H)} + \underset{\text{à réaction neutre}}{3Cl^2Ba}$$

$$= \underset{\text{neutre}}{2(Ph\theta^4).Ba^3} + \underset{\text{neutre}}{4ClNa} + \underset{\text{acide}}{2ClH}.$$

De plus, par le fait même de l'oxydation il tend à s'accumuler dans le sang des quantités croissantes d'acides organiques et inorgaganiques, parmi lesquels les plus importants sont les acides carbonique, phosphorique et sulfurique.

Le partage réel des acides et des bases dans le sang est très compliqué. Les analyses de cendres ne peuvent en rien renseigner exactement là-dessus.

On sait aujourd'hui que par le mélange d'une solution de chlorure de potassium avec une solution de sulfate de soude il se forme en réalité quatre sels, et dans un mélange un peu complexe de sels on ne s'éloignera pas beaucoup de la vérité en y admettant l'existence de toutes les combinaisons imaginables. Dans cet ordre d'idées il ne faut pas oublier de tenir compte de l'albumine, douée d'une certaine activité acide. Enfin le sang renferme de l'acide carbonique libre et par conséquent aussi d'autres acides libres ou d'autres corps à réaction acide.

L'acide chlorhydrique peut déplacer l'acide sulfurique des sulfates; l'acide lactique déplace l'acide chlorhydrique des chlorures; l'acide carbonique convertit le phosphate bisodique en phosphate acide $Ph\theta^4NaH$ et ce dernier décompose les chlorures alcalins.

D'après toutes ces considérations, Maly admet que dans le sérum il existe à la fois un grand nombre de combinaisons résultant du partage des acides et des bases. A cause de la présence de l'acide carbonique libre, on y trouve aussi un grand nombre de corps à réactions acides, et notamment de très petites quantités d'acides chlorhydrique, lactique,

urique, d'acides gras. Malgré son action sur le papier rouge, il ne renferme pas de substances théoriquement alcalines ou basiques.

Dans un semblable mélange, la diffusion tend à opérer la séparation des composés à réaction acide d'avec les composés à réaction alcaline, en raison de la plus grande diffusibilité des premiers. Cette séparation sera d'autant plus complète que la diffusion sera mieux dirigée.

Suivant Maly, l'apparition de l'acide chlorhydrique libre dans le suc gastrique ne serait que le résultat d'une diffusion à travers les membranes animales de celui qui existe dans le sang, diffusion favorisée par le pouvoir diffusif exceptionnel de cet acide.

Maly a démontré expérimentalement la mise en liberté d'acide chlorhydrique par la réaction mutuelle des deux sels suivants :

1° Phosphate acide PhO^4NaH^2 et sel marin ;

2° Phosphate acide et chlorure de calcium.

Les deux sels sont placés au fond d'une éprouvette à pied, puis recouverts d'une couche d'eau d'une épaisseur suffisante. Après un temps suffisamment long, on prélève la couche supérieure du liquide et on la soumet à une analyse quantitative complète, en établissant le bilan des acides et des sels.

Le phosphate est compté comme PhO^4NaH^2 (phosphate acide). On a trouvé ainsi avec le premier système un excès de chlore (à l'état d'acide chlorhydrique) égal à $0^{gr},005$; dans le second système, l'excès était de $0^{gr},01$ pour 100 centimètres cubes de liqueur. Avec le phosphate bisodique et le chlorure de calcium le partage se fait en chlorure de sodium et phosphate acide sans excès d'acide chlorhydrique.

Pepsine. — On donne le nom de *pepsine* au principe actif du suc gastrique qui, avec le concours de l'acide chlorhydrique, possède la remarquable propriété de digérer, de transformer en peptones solubles et diffusibles les matières albuminoïdes formant la base de l'alimentation.

La pepsine appartient à la classe des zymases ou ferments solubles non figurés. Comme toutes les zymases, elle n'offre pas de caractères saillants ou intéressants en dehors de son activité spéciale, et elle est difficile à isoler à l'état de pureté, exempte de toutes matières étrangères telles que peptones et sels minéraux. Elle fut découverte en 1859 par Wassman. Depuis cette époque, on a proposé divers procédés pour l'isoler. Dans la plupart des cas on n'a en vue que d'obtenir une espèce d'extrait peptique, plus ou moins riche en pepsine et susceptible d'être appliqué soit en médecine comme adjuvant digestif, soit dans diverses expériences de digestion artificielle.

D'autres procédés ont pour but de séparer la pepsine dans le plus grand état de pureté possible et avec la puissance de digestion la plus élevée.

Dans la première catégorie se rangent les procédés consistant à faire infuser avec de l'eau ou avec de l'eau contenant 1/1000 d'acide chlorhydrique la muqueuse stomacale débarrassée des tissus étrangers. Le liquide est évaporé à une température de 45° à 50°, ou précipité par l'alcool, ou encore précipité par l'acétate de plomb; le précipité plombique lavé est mis en suspension dans l'eau, décomposé par l'hydrogène sulfuré; le liquide filtré est concentré.

M. Petit lave la muqueuse avec de l'eau froide, et après l'avoir détachée il la réduit en bouillie et la met à digérer pendant 4 heures avec 4 fois son volume d'eau alcoolisée à 5 pour 100, en remuant de temps en temps. Le liquide filtré est séché à 40°. La pepsine de porc ainsi préparée est la plus active; elle peptonise 1000 fois son poids de fibrine et en dissout en 7 heures 500 000 fois son poids; la pepsine du mouton est 10 fois moins active.

Sandberg prépare la pepsine la plus pure en opérant de la façon suivante : La couche superficielle de la muqueuse de l'estomac de veau débarrassé de la portion pylorique est grattée avec un verre de montre; le produit est broyé avec du sel marin solide; la bouillie est additionnée d'assez d'eau pour former une solution saturée. Après 2 à 3 fois 24 heures, on filtre et on élimine le sel marin par dialyse contre de l'eau acidulée, dans des boyaux à boudin.

Le liquide dialysé est très énergiquement digestif; la proportion d'albumine coagulable qu'il contient est si faible, que la preuve de Heller ne marque qu'après 2 à 3 minutes. Pour éliminer le ferment caséique qui peut être mélangé à la pepsine, on maintient la solution dialysée pendant 8 à 15 jours à la température de 40°[1].

Par le fait de cette digestion le peu d'albumine contenue dans le liquide est transformé en peptone et la preuve de Heller fait défaut. On ajoute ensuite du phosphate de soude, du chlorure de calcium et de l'ammoniaque (méthode de Brücke pour isoler les zymases). Le précipité de phosphate tricalcique entraînant la pepsine est recueilli, lavé et dissous dans la moindre quantité possible d'acide chlorhydrique à 5 pour 100. La solution est dialysée. On obtient ainsi une solution incolore, limpide, qui après addition d'un peu d'acide chlorhydrique possède une activité digestive plus grande que le liquide précédent. Elle ne donne que des résultats négatifs avec les réactifs des matières albuminoïdes : tannin, sublimé, iode, chlorure platinique, acétate de plomb, sous-acétate de plomb. L'alcool absolu seul la précipite lentement en flocons, en donnant d'abord une liqueur opalescente.

1. Hammarsten a démontré que le ferment caséique est détruit à cette température, tandis que la pepsine résiste.

Ces flocons dissous dans l'eau acidulée lui communiquent une grande activité digestive; ils contiennent de l'azote, brûlent en développant l'odeur de la corne et laissent un peu de cendre. D'après ces résultats, la pepsine convenablement purifiée n'offre plus les caractères des matières albuminoïdes qui sont sensibles au tannin à la dose de 1/10000.

On peut préparer des produits pepsiques assez énergiques, mais encore fortement souillés de syntonine et de matières albuminoïdes, en faisant macérer pendant une heure la muqueuse de l'estomac avec de l'eau acidulée à l'acide chlorhydrique, à la température de 40°, et en précipitant par addition d'un excès de sel marin saturé. Après quelques heures, il se sépare à la surface du liquide une masse assez consistante et épaisse, que l'on enlève avec une écumoire et qui est séchée ou broyée humide avec du sucre de lait, après expression.

Pepsinogène. — En s'appuyant sur le fait que les glandes du pylore ne cèdent de la pepsine à l'eau que lorsque celle-ci contient 1 pour 100 de sel marin ou de l'acide chlorhydrique, Ebstein et Grützner ont supposé que ces glandes, ainsi que celles du fundus, ne contiennent pas toute la pepsine sous forme de produit définitif, mais qu'elles sont chargées d'une substance pepsinogène, susceptible de se transformer en pepsine sous l'influence du sel marin ou de l'acide chlorhydrique. Ces vues ont été confirmées par Langley. Ce savant a montré que la muqueuse de l'estomac ne contient que du pepsinogène et au plus des traces de pepsine. Pour le prouver, il utilise la propriété que possède une solution de carbonate de soude à 0,5 ou 1 pour 100 de détruire rapidement la pepsine, tandis que le pepsinogène n'est attaqué que très lentement. Si on neutralise l'extrait aqueux et acide (contenant de la pepsine) de la muqueuse stomacale desséchée et si on chauffe le liquide pendant 15 minutes à 39° avec du carbonate de soude à 1 pour 100, l'action peptique est complètement détruite. Au contraire, l'extrait aqueux de la muqueuse desséchée n'éprouve pas le même traitement qu'un affaiblissement peu marqué de son activité digestive, qui apparaît sous l'influence d'une addition convenable d'acide. L'expérience réussit avec le lapin, le mouton, le chien, la taupe, la grenouille, le serpent. Si on fait digérer la muqueuse stomacale de mammifères avec du carbonate de soude à 0,6 ou à 2 pour 100°, à 30°, celle-ci retient encore après 24 heures une dose notable de pepsinogène. La pepsine de la grenouille est moins sensible à l'action du carbonate de soude que celle des mammifères.

Suivant Langley, la présence des matières albuminoïdes empêche l'altération rapide de la pepsine sous l'influence des solutions étendues de carbonate de soude. Un courant d'acide carbonique fait disparaître en moins d'une heure tout le pepsinogène (de la grenouille) d'une solu

tion, surtout en présence de petites quantités de sulfate de magnésie, d'acide acétique ou de carbonate de soude; la peptone (0,25 pour 100) ainsi que l'albumine et la globuline entravent cette action. La pepsine est moins facilement altérée par l'acide carbonique, surtout en présence de matières albuminoïdes. Une température de 55 à 57° altère promptement la pepsine, aussi bien que le pepsinogène : l'oxyde de carbone est sans influence.

Le pepsinogène du chat est transformé en pepsine par l'acide chlorhydrique à 1 pour 1000 dans l'espace de 1 minute; en solutions neutres ou alcalines il est assez stable; dans la glycérine il peut se conserver pendant des années; l'oxygène ne le modifie pas.

Podwyssotzki a observé qu'en traitant la muqueuse stomacale fraîche, lavée et hachée, par la glycérine ou par une solution étendue d'acide chlorhydrique, les extraits glycérinés neutres sont beaucoup moins chargés en pepsine que les extraits glycérinés acides ou les extraits aqueux acides préparés dans les mêmes conditions. On pourrait admettre, d'après cela, que la matière pepsinogène n'est pas aussi soluble dans la glycérine que la pepsine; l'eau acide et la glycérine acide s'empareraient non seulement de la pepsine préformée, mais encore de celle provenant de la modification du pepsinogène. Il est à remarquer cependant qu'un extrait glycériné neutre devient d'autant plus actif sur la fibrine qu'il a été laissé plus longtemps en contact avec l'acide chlorhydrique. La muqueuse stomacale fraîche contient donc très peu de pepsine, mais beaucoup de propepsine ou pepsinogène. La pepsine et la propepsine se dissolvent à peu près également dans la glycérine, et la différence d'activité signalée plus haut serait due à ce que la conversion de la propepsine en pepsine sous l'influence de l'acide exige un certain temps de contact.

La pepsine aussi pure que possible se présente sous la forme d'une poudre amorphe, jaunâtre, soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et dans l'éther. Sèche, elle supporte une température de 100° sans perdre son activité. En solution neutre et même acide, elle est détruite au-dessous de 80°; celle de grenouille perd son activité à 55-57°.

La pepsine n'est pas diffusible, ce qui fournit un excellent moyen de la purifier et de la débarrasser des sels et de la peptone qui l'accompagnent. Comme la dialyse doit être prolongée pendant 8 à 15 jours, il est nécessaire, pour éviter la formation de moisissures et l'altération du produit, d'opérer avec des liqueurs acidulées, en ayant soin de remplacer de temps en temps l'acide qui passe dans le liquide extérieur.

En opérant dans ces conditions, Hammarsten a pu constater que le liquide extérieur concentré dans le vide à basse température ne contient

que des traces de pepsine, tandis que la solution interne reste chargée en ferment.

Contrairement aux assertions de Hammarsten, V. Wittich avait observé que la pepsine se diffuse rapidement contre une liqueur acide, tandis qu'elle ne se diffuse pas contre une liqueur neutre. Hammarsten, revenant sur ses premières expériences, en a établi l'exactitude et a prouvé que la pepsine est indiffusible même contre une liqueur acide.

Suivant Finkler, la pepsine chauffée entre 40 et 70° se change en un nouveau ferment, l'isopepsine, qui dissout le blanc d'œuf cuit aussi rapidement que la pepsine elle-même, mais qui ne peut le transformer qu'en parapeptone de Meissner, tandis que la pepsine non modifiée agit plus énergiquement et donne de la peptone.

Dosage de la pepsine. — La pepsine ne se laisse doser que par la mesure de l'activité digestive du liquide ou de la préparation qui la renferme.

Pour rendre visible pour un auditoire l'action digestive de la pepsine, on fait gonfler de la fibrine de sang lavée, avec de l'acide chlorhydrique à 0,2 pour 100. La gelée consistante ainsi obtenue est placée sur un entonnoir, avec ou sans filtre. Après égouttage complet on ajoute quelques gouttes de la solution de pepsine. Au bout de deux minutes on observe alors un écoulement de plus en plus rapide et goutte à goutte de la masse fibrineuse liquéfiée et peptonisée. Le nombre de gouttes qui s'échappent de la douille de l'entonnoir sert à mesurer l'intensité de l'action digestive. On peut ainsi constater que la vitesse de l'écoulement varie proportionnellement à la force du liquide ferment; qu'avec une température croissante cette vitesse augmente jusqu'à un certain maximum, puis diminue, sans revenir à sa valeur primitive, lorsqu'on abaisse de nouveau la température.

Grützner propose l'emploi de matières albuminoïdes teintes. On peut juger alors de l'action digestive d'une préparation par l'intensité de la couleur que prend le liquide, qui ne se colore qu'au fur et à mesure de la dissolution de la substance protéique teinte. On se sert de flocons de fibrine teints avec une solution ammoniacale de carmin de cochenille, dans laquelle on les laisse macérer durant 12 à 24 heures. La fibrine est lavée à l'eau, traitée par 5 fois son volume d'acide chlorhydrique à 0,2 pour 100 et divisée. On obtient ainsi une masse gélatineuse, translucide, colorée en rouge cramoisi et formée de petits flocons également gonflés, que l'on fait égoutter sur du papier buvard et qu'il est alors facile de diviser en portions égales. On emploie 3,2 centimètres cubes d'extrait glycériné de pepsine, 15 centimètres cubes d'acide chlorhydrique à 0,2 pour 100 et 1 centimètre cube de fibrine teinte et gonflée. D'après les expériences

de Grützner, la rapidité avec laquelle la liqueur se colore est en relation avec la dose de pepsine.

Pour apprécier la richesse en pepsine de divers sucs gastriques naturels ou artificiels, on détermine le temps nécessaire pour que des solutions de pepsine à titre connu produisent un effet coloré appréciable ou donnent une intensité de coloration déterminée et l'on compare les résultats à celui de l'essai. Si, par exemple, un extrait acide de la portion pylorique de l'estomac donne une coloration rouge sensible et provoque dans le même temps les mêmes modifications de couleur qu'un extrait acide du fundus étendu à 30 volumes, on peut conclure que l'extrait pylorique concentré et l'extrait du fundus étendu à 30 volumes contiennent les mêmes quantités de pepsine.

Si le liquide digestif est très riche en pepsine, il convient de l'étendre d'une quantité connue d'eau, afin de mieux pouvoir apprécier les temps en les augmentant.

Toutes les autres méthodes sont, comme les précédentes, des méthodes comparatives, reposant sur la mesure de la quantité de matière albuminoïde digérée et convertie en peptone. Cette mesure peut être fournie soit en employant des substances protéiques insolubles, telles que blanc d'œuf cuit, fibrine de sang coagulée, et en pesant ce qui reste après digestion, ou bien encore en dosant par un des procédés connus la peptone formée, après élimination des matières albuminoïdes. E. Schütz de Prague a proposé un procédé fondé sur cette dernière méthode. Le dosage de la peptone est effectué au moyen du polarimètre ; mais il est difficile d'admettre, sans nouveau contrôle, la loi suivante, établie par lui pour fournir la dose comparative de pepsine : Les déviations dues à la peptone seraient en raison directe des racines carrées des quantités de pepsine.

Le procédé de M. Petit, également comparatif, est plus rationnel que les procédés où l'on n'apprécie que la quantité d'albuminoïde entrée en dissolution ; car il tient compte, non seulement de la solution du produit à digérer, mais encore de sa transformation réelle en peptone.

S'agit-il de comparer une préparation ou un liquide digestif à une pepsine type, on introduit, dans des flacons 25 centimètres cubes d'acide chlorhydrique à 0,3 pour 100, 5 grammes de fibrine fraîche exprimée et des doses connues du produit à essayer d'une part et de la pepsine type d'autre part (10 à 60 centigrammes) ; on maintient les flacons dans une étuve à 40°, en agitant de demi-heure en demi-heure jusqu'à dissolution complète de la fibrine. On suit alors la digestion en faisant de temps en temps une petite prise d'essai, à laquelle on ajoute de l'acide azotique. Lorsque la peptonisation est complète, ce réactif ne donne plus de précipité. Les temps nécessaires pour arriver au résultat

final donnent la mesure comparative de la richesse en pepsine, ou, ce qui vaut mieux, de l'activité digestive du liquide ou de la préparation.

Origine de la pepsine. — De nombreuses expériences ont été dirigées en vue d'établir quelles sont les parties de la muqueuse gastrique qui fournissent la pepsine. Les données à ce sujet ne sont pas absolument concordantes; tandis que Fick, Friedingen, Ebstein et Grützner observent que la portion pylorique digérée avec de l'eau acidulée fournit notablement moins de pepsine que la muqueuse correspondant au cul-de-sac et à la grande courbure (les quantités d'albumine digérée en 6 heures ont été trouvées dans les rapports de 0gr,746 à 0,390 et de 0,890 à 0,447, par Ebstein et Grützner), Wolffhügel et von Wittich admettent au contraire que les glandes pyloriques ne donnent pas de pepsine. Von Wittich a, il est vrai, préparé ses extraits avec de la glycérine.

Il résulte de ces données contradictoires que la glycérine peut toujours fournir des extraits actifs avec les glandes du cul-de-sac et de la grande courbure, tandis qu'avec celles du pylore elle n'en donne que rarement. Au contraire, les deux systèmes de glandes cèdent de la pepsine à l'eau acidulée, en proportions inégales il est vrai. Par un traitement préalable et convenablement dirigé à l'eau acidulée, on peut augmenter sensiblement la dose de pepsine susceptible d'être extraite de la grande courbure et de la portion pylorique. Il semble donc qu'il peut y avoir production de pepsine par le fait du traitement ou transformation d'un produit en pepsine susceptible de passer dans la glycérine. On peut se demander sous quelle forme la pepsine non absorbable par la glycérine se trouve dans les glandes. N'existe-t-elle pas encore, ou est-elle engagée dans une combinaison spéciale dont elle ne se laisse pas séparer par la glycérine seule?

Ebstein et Grützner font observer que d'après leurs expériences, l'eau seule et l'eau salée fournissent avec les glandes du cul-de sac et avec celles du pylore des extraits actifs. Si l'on évapore l'extrait aqueux et si l'on reprend le résidu par la glycérine, le liquide n'offre plus de propriétés digestives, à moins qu'on ne fasse intervenir l'acide chlorhydrique. L'extrait salé, au contraire, étant évaporé et le résidu étant repris soit par la glycérine, soit par l'acide, fournit des solutions active Pour expliquer ces faits, on doit admettre que dans les cellules principales (*Hauptzellen*) des glandes du cul-de-sac, ainsi que dans celles de glandes du pylore, se trouve une combinaison de pepsine et de matiè protéique. Cette combinaison serait sécrétée par les glandes et fourn rait un produit analogue à l'extrait aqueux des glandes du pylore. Sa le concours des acides cette sécrétion serait inactive, et elle reste inacti dans la glycérine même quand on y ajoute ultérieurement de l'aci

chlorhydrique. Si on sépare cette matière pepsinogène par l'eau salée, la matière protéique reste intacte ; en traitant au contraire par l'eau acidulée, les matières protéiques sont détruites, digérées, et la pepsine devient libre.

Dans le cul-de-sac, au contraire, la pepsine est déjà en partie libre et absorbable par la glycérine ; on y trouve, en effet, outre le pepsinogène sécrété par les cellules principales, une seconde sécrétion fournie par les cellules superficielles (*Belegzellen*), qui agit comme le sel et l'acide chlorhydrique pour opérer la séparation de la pepsine libre.

La muqueuse du cul-de-sac traitée d'abord par l'eau, puis épuisée à la glycérine, cède à cette dernière plus de pepsine que si on avait traité immédiatement avec de la glycérine. Avec la muqueuse du pylore les deux extraits sont équivalents. En effet, ce que l'eau seule ne peut faire dans l'extrait des glandes pyloriques qui ne renferment que des cellules principales, elle le fait avec les glandes du cul-de-sac, où son action s'ajoute à celle de la sécrétion des cellules superficielles.

Digestion peptique. — Toutes les matières albuminoïdes, solubles comme l'albumine du blanc d'œuf ou du sérum, insolubles comme la fibrine, fraîche ou coagulée, l'albumine cuite, la myosine, la caséine, etc., subissent l'influence de la pepsine dissoute, si le liquide contient un acide, tel que l'acide chlorhydrique. Les matières albuminoïdes commencent par se convertir en syntonine soluble dans la liqueur acide et identique, ou au moins à peu près identique, avec la syntonine provenant de l'action des acides seuls (ClH) sur la myosine. La transformation en syntonine par la pepsine acide est beaucoup plus rapide, surtout à la température ordinaire, qu'avec les acides seuls.

La syntonine possède encore la plupart des caractères des matières albuminoïdes. Les solutions précipitent notamment par l'acide nitrique, l'acide ferrocyanhydrique, les sels neutres. Mais l'action du ferment pepsique acide ne s'arrête pas à la formation de syntonine. Si la température est convenable (40° environ), le degré d'acidité assez fort (0,2-0,3 pour 100 d'acide chlorhydrique), et si la proportion de pepsine est suffisante, on voit peu à peu le liquide perdre les caractères des solutions albuminoïdes, les moins sensibles s'évanouissant les premiers. Au bout de quelques heures, la masse mise en digestion est à peu près fluide et ne se trouble plus par l'acide ferrocyanhydrique (mélange de cyanure jaune et d'acide acétique) ; elle contient alors le dernier terme de la transformation de la substance albuminoïde sous l'influence du ferment gastrique acide, la peptone. Entre ces deux extrêmes, syntonine et peptone, il y a probablement des termes intermédiaires qui conservent encore une partie des propriétés albuminoïdes, qui précipitent par

l'acide nitrique, les sels et l'acide acétique, se dissolvent à chaud dans l'eau et se séparent de nouveau par refroidissement. On a donné à ces termes de passage, dont le nombre peut être assez grand, mais qui somme toute sont encore mal définis, les noms de *propeptones*, d'*hémialbumine*. Généralement il reste, après la digestion complète d'une matière albuminoïde, telle que le blanc d'œuf, la fibrine, la caséine, une certaine quantité (plus ou moins faible et en flocons) de produit insoluble qui refuse de se modifier et d'entrer en solution. Ce dépôt (dyspeptone de Meissner) est en partie formé par de la nucléine non digestible qui se trouvait mélangée à la matière albuminoïde.

Morochowitz donne, comme caractéristique de la digestion des matières protéiques en général, la formation d'une peptone comme terme final, formation qui serait toujours précédée de celle d'un terme intermédiaire de nature variable, suivant le genre de matière protéique. La digestion pepsique suivrait la voie de la transformation des matières protéiques sous l'influence de l'ébullition avec l'eau seule ou avec l'eau chargée d'un peu d'alcali ou d'acide minéral.

Les tendons, les cartilages, la cornée (matières protéiques collagènes) sont convertis par ébullition avec l'eau seule ou avec l'eau alcaline ou acide, d'abord en glutine, puis en gélatopeptone, qui se rapproche beaucoup de la peptone ordinaire. Ces mêmes substances donnent, par digestion avec le suc gastrique, d'abord de la glutine et en dernier lieu de la gélatopeptone.

L'élastone du tissu élastique est convertie par ébullition avec l'eau seule, avec l'eau alcaline ou acide, ou par l'action du suc gastrique (à 40°) en élastose[1] d'abord, puis finalement en élastopeptone.

De même, l'albumine fournit sous l'influence du suc gastrique à 40°, ou par ébullition avec l'eau, l'eau alcaline ou l'eau acide : 1° de l'hémialbumine ; 2° de la peptone.

Les diverses matières albuminoïdes ne se laissent pas attaquer avec la même rapidité par un même mélange pepsinique (pepsine acide et eau). On peut les ranger dans l'ordre suivant d'après leur digestibilité décroissante : fibrine, myosine, albumine.

La fibrine cuite se digère moins vite que la fibrine crue.

Avec peu d'acide (au-dessous de 0,3 à 0,4 pour 100) l'albumine soluble est moins rapidement peptonisée que l'albumine coagulée ; c'est l'inverse qui se produit avec une proportion d'acide plus forte.

Pour la pepsine des mammifères la température la plus favorable est

1. L'élostose est soluble dans l'eau et ne précipite ni par les acides minéraux, ni par l'acide acétique ; elle se colore en rose par le sulfate de cuivre et la soude caustique. Pour le reste, ses caractères sont voisins de ceux de l'albumine. Elle a donné à l'analyse : C = 55,9 ; H = 7,29 ; Az = 16,68 ; S = 0,617.

rise entre 35 et 50°; celle des poissons agit à une température
basse.

cide chlorhydrique n'est pas le seul acide qui concourt avec la
ne à la digestion des albuminoïdes, mais il est le plus avantageux;
dant les acides nitrique et bromhydrique le suivent de près. Les
s sulfurique, phosphorique, lactique, formique sont moins avanta-
; quant aux autres acides organiques, leur influence, sans être
, est beaucoup moindre. Les acides acétique, butyrique, valérique
mpropres à provoquer la digestion pepsinique complète, à moins
faire intervenir une forte proportion.

rsque dans un mélange en voie de digestion les produits de la
formation des albuminoïdes s'accumulent au delà d'une certaine
e, la peptonisation se ralentit et, pour l'activer, il est nécessaire
ıter une nouvelle quantité d'eau acidulée.

pepsine peut certainement, dans de bonnes conditions, convertir
ptone plus de 1000 fois son poids de matière albuminoïde; malgré
grande activité, qu'elle partage du reste avec d'autres ferments
les, il semble résulter de l'expérience qu'elle finit par s'altérer et
iser.

ivant Brücke, la quantité de matière digérée augmente rapidement
la proportion de pepsine employée; elle atteint ensuite un maxi-
ı et décroît enfin très lentement.

ck avait observé que le blanc d'œuf coagulé et le blanc d'œuf non
ulé (albumine soluble) sont digérés avec la même facilité par le
gastrique. D'après Meissmer, au contraire, il existerait une diffé-
e très marquée en faveur du blanc d'œuf coagulé, dans la facilité
aque par la pepsine acide.

awrinsky a mis les deux savants d'accord en montrant que la dis-
ance tenait à ce que l'un (Meismer) avait fait ses expériences de
stion artificielle avec des liqueurs à 0,2 pour 100 d'acide chlorhy-
ue, tandis que l'autre (Fick) employait des mélanges à 0,5 pour
d'acide.

près avoir partagé une solution d'albumine d'œuf en trois parties
es, Wawrinsky dose dans l'une l'albumine, coagule la seconde et
e la troisième intacte.

es deux dernières portions sont additionnées d'un même volume de
gastrique à teneur d'acide connu et maintenues en digestion à
40° centigrades, jusqu'au moment où dans la seconde toute l'albu-
e coagulée soit entrée en dissolution. A ce moment les deux diges-
s sont exactement neutralisées par une solution étendue de carbonate
soude titré. On recueille et on pèse la syntonine; le liquide filtré,
rement acidulé avec de l'acide acétique, est porté à l'ébullition pour

séparer et doser l'albumine soluble. On filtre de nouveau et on évapore à sec le liquide pour peser le résidu séché à 110°. Son poids diminué de celui du résidu fourni par le suc gastrique employé donne la peptone ou les corps analogues. On a trouvé :

1° Avec 0,1 pour 100 d'acide chlorhydrique :

	Avec albumine coagulée.	Avec albumine non coagulée
Syntonine	0,263	0,088
Albumine dissoute.	0,000	0,825
Peptone	1,928	1,270

2° Avec 0,2 pour 100 d'acide chlorhydrique :

	Avec albumine coagulée.	Avec albumine non coagulée.
Syntonine	0,229	0,033
Albumine dissoute.	0,042	0,315
Peptone	0,771	0,687

Avec 0,5 pour 100 d'acide chlorhydrique :

	Avec albumine coagulée.	Avec albumine non coagulée.
Syntonine	1,000	0,888
Albumine dissoute.	0,000	0,081
Peptone	2,244	2,779

On voit d'après ces nombres que les quantités de peptone fournies dans le même temps par l'albumine soluble et par l'albumine coagulée deviennent égales et qu'il y a même un avantage léger pour le produit soluble lorsqu'on élève la teneur en acide à 0,5 pour 100.

Quant à la syntonine, il s'en forme toujours plus avec le blanc d'œuf cru qu'avec le blanc d'œuf cuit.

Chittenden et Allen ont étudié l'influence de diverses substances sur la digestion provoquée par la pepsine acide. Chaque mélange digestif (50 centimètres cubes) était composé de 25 centimètres cubes de pepsine chlorhydrique (10 centimètres cubes extrait glycérique, acide chlorhydrique à 0,2 pour 100, quantité suffisante pour former 1 litre) et de 25 centimètres cubes d'acide chlorhydrique à 0,2 pour 100 et enfin de la substance dont on voulait étudier l'action. On y introduisait 1 gramme de fibrine lavée à l'eau, à l'alcool et à l'éther, séchée à 100° et pulvérisée. On laissait macérer pendant deux heures à 40° centigrades, puis on filtrait sur un filtre taré.

Le résidu de fibrine non dissoute était lavé à l'eau, puis à l'alcool, séché à 110° et pesé. La quantité de fibrine dissoute servait de mesure de l'action protéolytique (digestive des matières protéiques).

En représentant par 100 l'effet produit sans addition de substance étrangère, le tableau suivant montre le degré d'influence des corps examinés.

	0,001 p. 100	0,005 p. 100	0,01 p. 100	0,025 p. 100	0,05 p. 100	0,1 p. 100	0,2 p. 100	0,3 p. 100	0,5 p. 100	0,8 p. 100	1,0 p. 100	2,0 p. 100	3,0 p. 100	5,0 p. 100	10,0 p. 100
Bichlorure de mercure.	93,8	92,7				60,2			11,4		0				
Bibromure de mercure.		97,8		93,0											
Biiodure de mercure		107,4		95,1											
Cyanure de mercure.		107,5		93,8		106,3									
Sulfate de cuivre.	104,8	102,8	97,0	86,1	85,6	61,2		31,5	26,4	23,3		19,8			
Acétate de plomb.	104,2	100,5	101,9	103,0		97,8		69,6	32,8	2,8		0,7		0	
Protochlorure d'étain				97,5		69,6			35,9		24,8		13,5		
Acide arsénieux.					105,0	99,3	102,6		105,1						
Acide arsénique							101,2		101,6		102,0		98,2		68,1
Sulfate de zinc.	101,6	101,5	96,2	89,9		61,9		34,4	31,4	27,9	27,2	21,6		19,3	
Perchlorure de fer	96,7	96,3	96,0		95,9			43,2	26,4	15,0				5,2	
Sulfate ferreux.	99,0	95,0	99,2	90,9	88,5	81,0		33,8		23,8		19,2			
Chlorure de manganèse	98,7		101,3	98,2	100,8			77,7		43,8		41,7		32,0	
Sulfate de magnésie		90,7	86,0		75,5	62,3		33,1	28,5	23,7		15,0		14,9	
Permanganate de potassium . . .		21,3	0,6												
Bichromate de potassium.			94,4			45,3									
Cyanure de potassium.		81,5		90,5					1,3						
Ferrocyanure de potassium . . .		93,3		94,5	64,1	33,0			0						
Oxalate d'ammonium			95,1	94,6		90,1			14,1		0,6				
Chlorate de potassium.								74,3		40,7		25,0		17,6	
Chlorure de sodium.		101,6	100,5	92,8	91,8	88,5		68,8	52,1	42,3		29,6		23,8	

L'influence très prononcée exercée par le sublimé et par beaucoup d'autres sels métalliques tient probablement plus à la formation de composés métalliques de la fibrine qu'à la destruction de la pepsine. Elle peut aussi s'expliquer dans certains cas par la substitution d'un nouvel acide libre à l'acide chlorhydrique (oxalate d'ammoniaque par exemple).

Les sulfates des alcaloïdes ajoutés à la dose de 0,5 pour 100 ont donné lieu à une diminution notable, exprimée par les nombres :

Strychnine	49,2
Brucine	66,9
Atropine	55,6
Quinine	52,6
Cinchonine	48,3
Morphine	58,5
Narcotine	56,4

L'alcool à une dose qui dépasse 4 pour 100 retarde la fermentation peptonique ou protéolytique; cependant avec une liqueur contenant 8 pour 100 d'alcool la transformation de l'albumine en peptone peut encore s'effectuer si l'on force la dose de pepsine.

La bière et le vin exercent une influence plus notable que ne pourrait le faire supposer la teneur alcoolique; mais dans l'estomac vivant cette influence est rapidement annulée par l'absorption.

Les antiseptiques à faibles doses n'entravent pas la digestion; à doses plus fortes ils la retardent.

En introduisant des fragments de blanc d'œuf cuit dans l'estomac à jeun et en puisant le contenu de cet organe au moyen d'une sonde et d'une pompe stomacale, à des époques déterminées, Javarski et Gluzinski ont pu étudier la marche de la digestion de l'albumine dans l'estomac de l'homme, aussi bien à l'état normal que dans certains cas pathologiques. Les prises ont été faites après un, deux, trois, etc. quarts d'heure après l'introduction de l'aliment. D'après les résultats obtenus en mesurant dans les produits l'acidité, les quantités de matières digérées, le pouvoir digestif, l'acte digestif normal se décompose en deux phases nettement distinctes. Pendant la première, qui est la plus longue, il y a accroissement lent et progressif de l'acidité, de la dose de pepsine et des produits de la digestion; dans la seconde, au contraire, on observe une diminution rapide dans la valeur de ces facteurs de la fonction digestive. Les deux phases sont nettement séparées par le maximum d'intensité des réactions chimiques. Le maximum de l'acidité est atteint entre le deuxième et le troisième quart d'heure ; sa valeur est du reste très variable.

Pendant les quatrième, cinquième et sixième quarts d'heure, l'aci-

té tombe au-dessous de la valeur qu'elle a dans l'estomac vide.

Le maximum du pouvoir digestif du contenu de l'estomac coïncide ec le maximum d'acidité, ou s'établit un peu plus tard. La formation s produits de la digestion suit dans son activité la marche de l'acidité; le paraît être le plus forte pendant le troisième quart d'heure, alors ne l'acidité a atteint son maximum. Du quatrième au sixième quart heure elle tombe rapidement et s'arrête. Les produits de la digestion e s'accumulent pas dans l'estomac; ils lui sont soustraits mécaniqueent dès que l'acidité et la dose de pepsine atteignent une valeur déterinée.

La disparition complète des fragments de blanc d'œuf cuit a lieu ntre le quatrième et le sixième quart d'heure. Lorsque l'estomac ne nferme plus de matières solides, on voit tomber tout d'un coup l'acité et la réaction des peptones, de sorte que l'on peut admettre qu'en oyenne la digestion est terminée à la fin du cinquième quart d'heure.

Dans certains cas anormaux, l'acidité persiste après l'élimination des erniers vestiges d'albumine solide et se maintient assez forte; dans autres où il y a ralentissement et arrêt du passage de l'albumine dans intestin, l'acidité persiste encore alors que l'albumine coagulée est ntrée en solution; quelquefois aussi on trouve des morceaux de blanc l'œuf cuit dans l'estomac trois heures ou plus après l'ingestion. Le legré acidimétrique du contenu de l'estomac est élevé, dans ces cas, ussi bien à jeun que pendant et après la digestion.

On a aussi observé que, malgré la présence de l'aliment, l'estomac ne sécrète pas d'acide ou n'en sécrète que très peu; le contenu reste neutre ou même alcalin. Cependant à la limite des deux phases on constate un pouvoir digestif plus grand que celui de l'estomac à jeun. Dans ces cas l'élimination du blanc d'œuf par les voies naturelles n'est pas trop ralentie et s'effectue presque aussi vite qu'à l'état normal.

Les cas anormaux dans lesquels le mécanisme chimique de la digestion est troublé par une hypersécrétion d'acide chlorhydrique sont les plus fréquents et sont aussi ceux qui donnent lieu aux phénomènes morbides les plus marqués.

D'après les expériences de Schumberg, l'estomac de l'homme contient toujours, même à l'état adulte, du ferment caséique (de présure). Pour l'extraire, on traite la muqueuse par de l'eau acidulée à l'acide chlorhydrique à 0,125 pour 100, pendant quarante-huit heures. Le liquide filtré est neutralisé et mis en contact avec du lait, qu'il coagule au bout d'un temps plus ou moins long. Ce temps sert de mesure à l'activité du ferment.

La gélatine mise en digestion, à 38-40° centigrades, avec du suc gastrique actif, artificiel ou non, perd non seulement la propriété de géla-

tiniser, mais se change finalement en un corps très soluble dans l'eau, diffusible, à réaction acide, décomposant les carbonates, se combinant aux terres alcalines pour donner des composés à réaction alcaline et dont les autres caractères sont analogues à ceux de la gélatine. Ce produit, appelé *gélatopeptone*, se forme aussi lorsqu'on chauffe la gélatine à 120° avec de l'eau et en tube scellé, ou encore par ébullition prolongée avec de l'eau acidulée ou rendue alcaline. Il prend aussi naissance par la putréfaction de la gélatine.

Du reste cette analogie entre l'action de la pepsine et celle de l'eau à 120° ou de l'eau bouillante acidulée ou alcalinisée n'est pas spéciale à la gélatine. On la retrouve chez les matières albuminoïdes en général, qui se convertissent également en peptones par surchauffe avec de l'eau.

Les expériences d'Ewald et Boos établissent que chez l'homme, peu après ingestion d'une nourriture purement animale (viande), le contenu liquide et filtré de l'estomac fait virer au jaune le perchlorure de fer phéniqué et éclaircit la solution de tropéoline 00, avec production d'un précipité : résultats qui établissent l'absence d'un acide libre et la présence d'acide lactique combiné (lactate). Après une alimentation hydrocarbonée, on constate à la fois la réaction acide et la réaction lactique. Les auteurs cités pensent que dans le premier cas l'acide lactique (lactate) trouvé provient des sarcolactates contenus dans la viande, tandis que dans le second on a affaire à de l'acide lactique de fermentation.

On explique ainsi pourquoi l'extrait éthéré obtenu après alimentation azotée ne fournit pas la réaction lactique, tandis que la solution aqueuse la donne.

Soixante à quatre-vingt-dix minutes après ingestion de viande on voit apparaître la réaction acide de l'acide chlorhydrique (avec le violet de méthylaniline) ; après la centième minute, l'acide lactique disparaît et on n'observe plus que la présence de l'acide chlorhydrique.

Si on remplace la viande par du blanc d'œuf, qui ne renferme pas de lactates, la réaction lactique fait défaut dans les trois périodes.

Dix minutes après l'ingestion de 60 grammes de pain blanc (nourriture mixte), on peut observer la réaction lactique ; elle augmente pendant trente à quarante minutes ; à partir de ce moment apparaît l'acide chlorhydrique libre ; il augmente, pendant que l'acide lactique diminue et finit par disparaître.

En résumé, avec nourriture mixte, on trouve au début de la digestion de l'acide lactique seul, puis un mélange d'acides lactique et chlorhydrique, enfin de l'acide chlorhydrique seul.

Ces expériences ont été faites en enlevant au moyen de la pompe st

macale le contenu de l'estomac après un temps plus ou moins long après l'ingestion.

Suivant les expériences de R. Maly, la digestion artificielle du blanc d'œuf et de la fibrine au moyen de la pepsine acide, faite à la température ordinaire, provoque dans la masse un abaissement de température (1 à 3°) assez sensible pour ne laisser aucun doute sur le sens du phénomène thermique. La peptonisation s'effectuerait avec absorption de chaleur. Il en est de même de la fermentation diastasique.

M. Duclaux, qui a étudié la digestion au point de vue de l'existence des microbes et de leur intervention possible, arrive à conclure que la fermentation protéolytique n'est que la conséquence de la pepsine acide, tandis que la fermentation amylolytique et la fermentation lactique qui se produisent dans l'estomac ou pendant les digestions artificielles seraient dues à l'action de ferments figurés développés dans le milieu.

Digestion chez les herbivores. — Nous prendrons comme type la digestion chez le cheval.

Pendant la digestion, qui dure assez longtemps (vingt-quatre heures après l'ingestion on trouve encore des aliments dans l'estomac), le contenu de l'estomac est toujours acide. Avec l'avoine, il est grumeleux et renferme 60 à 70 pour 100 d'eau ; avec le foin il est plus hydraté (75 à 80 pour 100 d'eau) ; immédiatement après l'ingestion, l'acidité est de 0,08 pour 100 ; elle monte peu à peu pour atteindre 0,2, rarement 0,3 pour 100. Au début l'acidité est due à l'acide lactique de fermentation ; plus tard on voit apparaître de l'acide chlorhydrique libre ; l'acide lactique ne fait jamais défaut et domine pendant toute la digestion. Avec l'avoine, l'acide lactique est plus abondant qu'avec le foin.

L'estomac du cheval contient toujours un ferment protéolytique, un ferment amylolytique, un ferment lactique et un ferment de présure. La digestion amylacée s'effectue sur une grande échelle dans l'estomac, comme le prouvent l'activité diastasique du liquide prélevé pendant les premières phases de la digestion et la forte dose de sucre du contenu comparée à celle de l'aliment ingéré. C'est pendant les deux premières heures que la saccharification est le plus active ; elle s'arrête au bout de cinq à six heures.

La transformation protéolytique est peu marquée au début et se termine de la troisième à la huitième heure, suivant la dose de nourriture.

L'extrait aqueux de la muqueuse stomacale du cheval est toujours acide ; celui de la grande courbure l'est plus que celui de la petite ; l'acidité est due à de l'acide lactique et à un peu d'acide chlorhydrique. Il renferme en outre de la mucine, de l'hémialbumose et des sels.

L'extrait glycérique étendu avec de l'acide chlorhydrique à 0,2 pour

100 digère le blanc d'œuf cuit. Sous ce rapport l'extrait de la grande courbure est plus actif que celui de la petite. Le ferment pepsique du cheval n'est pas diffusible ; il résiste bien à l'influence des ferments lactique et alcoolique et à celle des antiseptiques (phénol, acide salicylique).

La digestion protéolytique est le plus active dans un milieu à 0,2-0,5 pour 100 d'acide chlorhydrique. L'acide lactique peut en partie suppléer l'acide chlorhydrique à la dose de 1 à 1,5 pour 100 ; à la dose de 2 à 2,5 il le supplée entièrement.

On trouve aussi dans le suc gastrique du cheval les ferments, caséique, lactique, le ferment de saponification et le ferment diastasique. Les deux derniers sont en si petites quantités, qu'il ne peut pas en être tenu compte.

Le suc gastrique du cheval digère le tissu ligamenteux, la graisse, les cartilages, la viande et les os; il ne digère pas la cellulose.

En injectant dans la veine jugulaire de l'alizarate de soude neutre dissous dans l'eau, on trouve, après avoir sacrifié l'animal, toutes les glandes gastriques colorées en jaune pâle par suite de la précipitation de l'alizarine sous l'influence de l'acide. Cette expérience démontre que les glandes gastriques sont par elles-mêmes acides.

Digestion chez les animaux à sang froid. — Fick et Murisier ont montré que l'estomac des animaux à sang froid contient un ferment digestif que l'on peut extraire, comme la pepsine, par macération dans l'eau contenant 0,1 à 0,2 pour 100 d'acide chlorhydrique. Ce ferment protéolytique différerait de la pepsine par la faculté d'agir assez énergiquement à basse température. Son action se ferait encore sentir à 0° (grenouille, brochet, truite) ; à 40° son activité digestive serait égale à celle de la pepsine de porc.

Hoppe-Seyler, qui a repris cette question, confirme les données de Fick et Murisier ; il constate en outre que le suc gastrique artificiel du brochet digère la fibrine plus rapidement vers 15° qu'à 40°. Le maximum d'activité serait à 20° ; à quelques degrés au-dessus de zéro le pouvoir digestif est sensible.

D'après les recherches de M. Ch. Richet, les diverses familles de poissons présentent de grandes différences dans la teneur de leur estomac en pepsine.

L'estomac du *Lophia piscatorius* en contient peu.

Les diverses espèces de Scyllum ont un estomac très riche en pepsine et il est nécessaire de les examiner peu de temps après la mort, car autrement l'estomac se digère lui-même.

L'acidité y est très forte et égale environ à 0,5 grammes d'acide par kilogramme d'animal. 5 grammes de suc gastrique du scyllum peptonisent 6 grammes de fibrine en trois à quatre heures.

Le suc artificiel préparé avec 1 gramme de muqueuse est aussi efficace, à 12° centigrades. 1 gramme de muqueuse digérée avec 40 grammes d'eau faiblement acidulée peptonise 3 grammes de fibrine en cinq heures. 2,5 pour 100 d'acide chlorhydrique empêchent l'action. Le suc gastrique du poisson n'a pas d'activité diastasique.

Chez les poissons, le suc gastrique joue dans la digestion un rôle dominant et quelquefois exclusif. Il est visqueux, assez cohérent, difficilement miscible à l'eau et renferme beaucoup de débris de cellules épithéliales. Délayé dans l'eau et filtré, il perd une partie de son activité. Après neutralisation il devient inactif. L'acidité varie de 6 à 14 d'acide chlorhydrique pour 1000.

Chez le Lophius, pendant la digestion tout l'intestin a une réaction acide.

Le coefficient de partage de l'acide varie de 300 à 76 selon l'espèce. Celui de l'extrait éthéré est 5 à 5,3, comme pour l'acide sarcolactique.

On peut extraire de la pepsine active en précipitant par l'alcool. Contrairement aux observations de Hoppe-Seyler, M. Richet a trouvé la pepsine de poisson plus active à 40° qu'à basse température.

Les ferments digestifs des invertébrés sont peu connus. L'estomac de l'écrevisse de rivière renferme une grande quantité d'un suc jaune-brun, à réaction acide et qui possède une activité digestive assez prononcée. Des flocons de fibrine sont dissous sans gonflement préalable, en peu de temps à la température ordinaire, en quelques minutes à 40°. Une addition de très peu d'acide chlorhydrique (1 goutte acide à 0,2 pour 100) entrave ou arrête la digestion.

On peut précipiter le suc gastrique de l'écrevisse par l'alcool et redissoudre le précipité dans l'eau, sans annuler l'activité de la pepsine.

Le ferment se rapproche plutôt par sa manière d'agir de la trypsine du pancréas. La digestion pepsinique et stomacale des vertébrés fait défaut chez l'écrevisse. On trouve en outre dans l'estomac de l'écrevisse un ferment diastasique et un ferment capable de saponifier les graisses.

Mis en contact avec de l'huile d'olive privée d'acide gras libre, pendant vingt-quatre heures à la température ordinaire, le suc gastrique de l'écrevisse donne un mélange qui, traité par l'alcool et l'éther, fournit après filtration une solution que l'on évapore avec de l'acétate de plomb. Le résidu est lavé à l'eau et extrait par l'éther, qui dissout de fortes proportions d'oléate de plomb.

Suc pancréatique.

La masse alimentaire plus ou moins complètement digérée dans l'estomac traverse le pylore et pénètre dans l'intestin grêle. Elle y subit encore l'action spéciale de divers liquides déversés dans cet organe : 1° le suc pancréatique, élaboré par le pancréas, glande en grappe comparable à la glande salivaire : la sécrétion du pancréas se déverse d'une façon intermittente dans le duodénum, par un canal spécial (canal de Wirsung); 2° le suc intestinal, élaboré par des glandes de petites dimensions logées dans la muqueuse intestinale, et notamment de l'intestin grêle ; 3° enfin la bile, sécrétée par le foie, réunie dans la vésicule biliaire et éliminée, à peu de distance de l'orifice du canal de Wirsung dans le duodénum, au moyen du canal cholédoque. Nous étudierons successivement la composition, les propriétés et l'action digestive spéciale de chacune de ces sécrétions, puis nous examinerons l'influence réciproque qu'elles peuvent exercer les unes sur les autres : influence qui n'est pas négligeable, puisqu'elles se trouvent forcément mélangées dans l'intestin grêle et que les phénomènes digestifs qui se passent dans cet organe sont la résultante de l'action combinée du suc pancréatique, du suc intestinal et de la bile.

Suc pancréatique et extraits pancréatiques. — Le suc pancréatique normal est assez difficile à obtenir ; on ne peut le recueillir qu'à la suite d'une opération assez sérieuse, en établissant une fistule pancréatique, opération qui est de nature à modifier plus ou moins profondément la composition de la sécrétion, On est cependant en droit d'admettre que le produit recueilli peu de temps après l'opération se rapproche le plus du liquide normal. Quant aux ferments qui provoquent les phénomènes digestifs, on les isole en employant des extraits convenablement préparés de la glande.

Le suc normal recueilli au moyen d'une fistule récente est incolore, limpide, visqueux, quelquefois très épais, d'une saveur salée et d'une réaction nettement alcaline.

La sécrétion obtenue au moyen d'une fistule pancréatique pratiquée sur le chien renferme toujours des éléments figurés ; abandonnée au repos à basse température, elle se scinde en une gelée et un liquide mobile et clair. L'eau distillée y provoque un précipité, qui disparaît par addition de sel marin ou d'acides étendus ; une petite quantité d'acide très étendu fait prendre le liquide en masse, mais l'agitation avec un excès d'acide le ramène à l'état fluide. L'examen d'un demi-litre de suc frais n'a pas révélé la présence de peptone et de tyrosine ; on y a reconnu

un peu de leucine. La trypsine du chien se distingue de celle préparée avec le pancréas de bœuf par l'absence de la faculté coagulante vis-à-vis du lait.

Le suc pancréatique est très altérable et peu d'heures suffisent pour amener la putréfaction. La chaleur le coagule et le fait souvent prendre en masse. Il se coagule aussi sous l'influence de l'acide nitrique. Les acides organiques sont sans action. L'alcool y donne un précipité qui se redissout dans l'eau.

A mesure qu'on s'éloigne du moment où l'opération a été effectuée, la sécrétion perd de plus en plus de sa viscosité, devient plus aqueuse et moins riche en principes solides. Cette circonstance explique les divergences observées dans les analyses du suc pancréatique publiées par divers auteurs.

Chez le mouton, le lapin et le cheval on a trouvé de 1 à 3 pour 100 de matériaux solides, chez le chien de 8 à 10 pour 100.

Outre l'albumine coagulable par la chaleur et peut-être la caséine ainsi que les sels minéraux, on a reconnu dans le suc pancréatique et aussi dans l'extrait aqueux de la glande diverses zymases susceptibles de provoquer des fermentations zymotiques spéciales, ainsi que les produits de ces fermentations : tyrosine, leucine, butalanine, xanthine, guanine, etc.

Claude Bernard avait été conduit à envisager le pancréas, ou plutôt sa sécrétion, comme indispensable à la nutrition et à la vie des animaux adultes. L'expérience sur laquelle il se fondait consistait à injecter des corps gras solides, à l'état fluide, dans le canal pancréatique, qui se trouvait ainsi oblitéré. Les animaux périssaient à la suite de cette opération, par la raison, comme le pensait Cl. Bernard, qu'ils étaient dans l'impossibilité, faute de suc pancréatique, de digérer et d'assimiler les graisses. Les expériences de Schiff tendent au contraire à démontrer que la mort était la conséquence de l'irritation de la glande, provoquée par les corps gras injectés, qui ne tardaient pas à s'altérer.

En remplaçant la graisse par de la paraffine, Schiff a réussi à maintenir vivants les chiens opérés et a constaté qu'ils digéraient aussi bien la graisse qu'avant l'opération.

Le suc pancréatique ne paraît donc pas indispensable à la vie des animaux adultes.

Son action, ainsi que celle des extraits aqueux de la glande, est complexe et peut s'exercer sur divers groupes de substances organiques, en donnant lieu à des phénomènes de transformation et de décomposition dépendant de la structure intime des corps : 1° graisses neutres ; elles sont émulsionnées et en partie saponifiées par le suc gastrique ; 2° matières amylacées ; le suc pancréatique agit sur elles comme la diastase de l'orge germée et comme la ptyaline, en les changeant en maltose et

en dextrine; sous ce rapport l'activité diastasique du pancréas est très marquée (1 gramme de suc pancréatique saccharifie à 35° 4gr,672 d'amidon converti préalablement en empois); 3° matières albuminoïdes; elles subissent sous l'influence de l'extrait ou du suc pancréatique une digestion rapide, bien distincte de la digestion pepsinique et qui les convertit en principes solubles, peptones et produits d'un dédoublement plus avancé, parmi lesquels figurent des cristalloïdes, tels que la leucine, la tyrosine, le glycocolle, la xanthine, etc. On a successivement admis que ces trois fonctions, émulsion des corps gras et saponification, saccharification des matières amylacées, digestion des albuminoïdes, dérivent de l'action multiple exercée par un seul et même ferment soluble ou zymotique, la pancréatine ou trypsine, que l'on isole à l'état très impur en précipitant par un excès d'alcool fort l'extrait aqueux du pancréas ou le suc pancréatique; ou qu'elles sont dues à l'intervention de plusieurs zymases spéciales, qui sont précipitées simultanément par l'alcool et dont le mélange forme l'ancienne pancréatine de Bouchardat et Sandras. Cette question n'est pas encore définitivement résolue.

D'après les expériences de Danilewsky et de Kühne, la pancréatine de Bouchardat est un mélange d'albumine, de caséine et de trois ferments solubles que l'on peut isoler en opérant comme il suit : On sacrifie un chien cinq à six heures après l'ingestion des aliments, lorsque la digestion est terminée. Le pancréas, rapidement enlevé, est lavé par un courant d'eau à 0° injectée dans les vaisseaux, puis broyé avec du sable. La masse est délayée dans l'eau, filtrée, et le liquide est traité par la magnésie calcinée et filtré de nouveau.

Ce traitement lui fait perdre ses propriétés émulsives vis-à-vis des corps gras. On ajoute 1/3 de volume de collodion et après agitation on laisse l'éther s'évaporer.

Le précipité granuleux qui se sépare est recueilli, lavé à l'eau et traité par l'éther qui dissout le coton-poudre et laisse un ferment soluble capable de digérer la fibrine en solution alcaline. Le liquide au sein duquel s'est formé le dépôt de nitrocellulose et de zymase albuminoïde est filtré, évaporé dans le vide au sixième de son volume et précipité par l'alcool fort. Le précipité est traité par un mélange de 2 parties d'alcool et de 1 partie d'éther qui dissout le ferment amylacé et laisse de l'albumine.

En ce qui touche le pouvoir émulsif et saponifiant, M. Duclaux fait remarquer que le suc pancréatique renferme toujours des organismes ferments, dont on ne peut le débarrasser en raison de sa viscosité. L'émulsion des graisses ne serait pas due à l'action d'un ferment mais serait plutôt un phénomène physique provoqué par la consistance

particulière du liquide, qui agirait à la manière d'une solution de gomme. La saponification partielle des graisses trouverait son explication dans l'action des organismes ferments contenus dans le suc.

Kühne a indiqué plusieurs procédés pour isoler la trypsine ou ferment protéolytique du pancréas. L'extrait aqueux de la glande est précipité par l'alcool ; le dépôt est dissous dans l'eau à 0°, on ajoute de l'alcool absolu et on laisse le précipité assez longtemps en contact avec l'alcool ; on redissout dans l'eau et on ajoute de l'acide acétique (1 pour 100) ; on filtre et on chauffe quelque temps à 40°, puis on filtre de nouveau et on ajoute assez de carbonate de soude étendu pour alcaliniser et on filtre de nouveau. Le liquide concentré à 40° laisse déposer la majeure partie de la tyrosine, dont on précipite le reste par addition d'un peu d'alcool. Au moyen de la dialyse et de précipitations répétées avec l'alcool fort on obtient la trypsine pure.

Ainsi préparée, elle est facilement soluble dans l'eau, insoluble dans la glycérine.

La chaleur ne la coagule entièrement que dans une liqueur acide. Elle se conserve pendant des semaines en solution alcaline sans subir d'altération. Par ébullition avec l'eau elle se scinde en albumine coagulée et en peptone qui n'existait pas dans le liquide avant l'ébullition. Elle dissout à chaud de grandes quantités de fibrine en peu de temps. La gélatine est convertie en gélatopeptone sans qu'il y ait formation de glycocolle et de leucine. Le tissu ligamenteux n'est pas digéré par la trypsine, mais les matières albuminoïdes qui le recouvrent et l'accompagnent se dissolvent entièrement sous son influence.

L'amidon, la dextrine, la leucine et la tyrosine ne subissent aucune influence. La trypsine n'a pu être retrouvée dans les extraits des glandes salivaires, des glandes lymphatiques et des glandes du mésentère.

Voici un second procédé, indiqué plus récemment par le même savant, pour isoler la trypsine :

La glande fraîche et divisée, ou préalablement séchée et pulvérisée, est mise en digestion pendant quatre heures avec de l'eau contenant 0,1 pour 100 d'acide salicylique employé comme agent antiseptique. Le résidu est digéré pendant douze heures avec une solution alcaline de thymol. Les deux liquides ainsi obtenus sont mélangés et amenés à une teneur de 0,5 pour 100 de thymol et de 0,5 pour 100 de carbonate de soude.

On laisse encore macérer pendant six jours, afin que toutes les matières albuminoïdes et protéiques soient digérées. On refroidit alors à 0°, on filtre pour séparer la tyrosine qui se dépose, on acidule à l'acide acétique et on sature le liquide avec du sulfate d'ammoniaque. Le précipité gluant qui se forme contient toute la trypsine ; il est filtré et lavé.

avec une solution saturée de sulfate d'ammoniaque, jusqu'à élimination de toute trace de peptone, reconnaissable par la réaction biurétique. En dissolvant le résidu dans une solution à 0,25 pour 100 de carbonate de soude et en ajoutant du thymol, on obtient un liquide digestif très énergique.

L'élimination du sulfate d'ammoniaque et la purification ultérieure de la trypsine se font par dialyse et précipitations multiples par l'alcool. Ainsi purifiée, elle se présente sous la forme d'une masse amorphe, pulvérulente, blanc de neige.

Loew isole la trypsine par le procédé suivant : La glande est abandonnée à elle-même pendant deux jours à la température de 40° et digérée ensuite durant quarante-huit heures avec une fois et demie son poids d'alcool à 40 pour 100. On passe à travers un tamis de soie; on filtre et on précipite le liquide filtré par un mélange de 2 volumes d'alcool et 1 volume d'éther. Le précipité est exprimé, redissous dans l'eau, reprécipité par le mélange d'alcool et d'éther et séché par l'acide sulfurique. Le produit est redissous dans l'eau et la solution est exactement précipitée par du sous-acétate de plomb qui élimine la peptone et dont on ne doit pas employer un excès. Le liquide filtré est débarrassé de toute trace de plomb par l'hydrogène sulfuré et reprécipité par l'alcool éthéré. On lave à l'alcool absolu et on sèche dans le vide sec. Le pancréas fournit ainsi 0,2 pour 100 de ferment très soluble dans l'eau, à la fois doué du pouvoir protéolytique et du pouvoir amylolytique. Chauffé en solution à 70°, il perd sa double activité de ferment soluble et offre alors toutes les propriétes et tous les caractères des peptones, dont il se rapproche aussi par la composition centésimale : Carbone = 52,75 ; hydrogène = 7,51 ; azote = 16,55 ; oxygène et soufre = 23,19. La trypsine sèche peut être chauffée jusque vers 160° sans éprouver la moindre modification dans ses caractères zymotiques.

Les propriétés assignées par Kühne à la trypsine, et notamment son action nulle sur la matière amylacée, démontrent que le ferment amylolytique est un produit distinct. Il n'a pas encore été isolé à l'état de pureté, mais son existence est mise hors de doute par le pouvoir saccharifiant très marqué du suc et de l'extrait pancréatique.

D'après les expériences de Kühne, la trypsine purifiée se dédouble par ébullition avec l'eau en 20 pour 100 environ d'albumine coagulée et 80 pour 100 d'antipeptone.

Heidenhein a montré que la trypsine, ou ferment soluble protéolytique, ne se trouve pas toute formée dans la glande fraîche. Un extrait préparé avec elle au moyen d'une solution à 1 pour 100 de carbonate de soude ou avec la glycérine n'[illegible] pas sur la fibrine; au contraire, un

lande abandonnée pendant quelque temps à elle-même, puis épuisée ar l'eau alcaline, donne une solution active.

L'extrait glycérique de la glande fraîche n'est pas actif, mais il le evient par addition d'eau. La glande traitée préalablement par un cide étendu cède aussi au carbonate de soude dilué (1 pour 100) de la ypsine formée aux dépens du zymogène.

Il résulte de ce fait que le pancréas renferme une substance zymo-ène, capable de se transformer en trypsine, se conservant assez bien ı présence de l'eau salée ou alcaline et ne se modifiant pas sous l'in-ıence de la glycérine. La proportion de zymogène contenue dans le ıncréas varie avec les conditions physiologiques. Six heures après l'in-ıstion des aliments elle est très faible et augmente progressivement ıur atteindre un maximum au bout de quatorze heures.

La transformation en trypsine du zymogène dissous dans une solution ı carbonate de soude à 1 pour 100 ne s'effectue pas à l'abri de l'oxygène ı l'air; mais il suffit d'agiter la liqueur pendant quelques minutes avec ı l'air pour lui donner la propriété de dissoudre la fibrine (Podolinski).

Le peroxyde d'hydrogène agit comme l'oxygène en convertissant le mogène en trypsine; mais le moyen le plus énergique de transforma-on consiste à agiter la solution alcaline inactive avec de la mousse de latine. Si l'eau ajoutée à une liqueur alcaline inactive développe le ouvoir digestif, cela est dû à l'oxygène dissous, car en étendant avec e l'eau bouillie l'effet est nul.

Podolinski a cherché à retransformer la trypsine en zymogène en fai-ant intervenir la levure de bière lavée. Elle affaiblit notablement le ouvoir digestif d'une solution de trypsine au sein de laquelle elle est délayée et digérée pendant quelque temps. Le liquide reprend son acti-ité par agitation à l'air.

Au contraire, la levure ajoutée à un mélange de fibrine et de solution le trypsine semble activer le phénomène digestif. Dans ce cas, la levure, ıu lieu d'agir comme réducteur, semble se comporter comme un moyen le transport de l'oxygène. La poudre de zinc agit dans ce dernier sens.

Suivant Kühne, l'alcool concentré opère aussi rapidement la trans-ormation du zymogène en trypsine active.

Quant au ferment amylolytique (saccharigène), il paraît préexister dans a glande ou tout au moins se former très rapidement après la mort.

La digestion des matières albuminoïdes sous l'influence de la trypsine 'opère le mieux dans un milieu faiblement alcalin, mais elle n'est pas nrayée par la neutralisation ni même par une légère acidification du quide. Elle est déjà sensible à la température ordinaire, mais acquiert on maximum d'intensité vers 40-45°. A 65-70° elle ne se produit plus, ı trypsine perdant *son pouvoir digestif* d'une façon définitive.

En milieu alcalin, la fibrine et l'albumine coagulée se désagrègent, se dissolvent et disparaissent sans se gonfler préalablement, comme cela arrive avec la pepsine acide. La transformation en peptone est cependant précédée, comme dans la digestion pepsinique, de la formation d'un terme intermédiaire. Au lieu de syntonine, on obtient d'abord une espèce de globuline insoluble dans l'eau pure, soluble dans l'eau alcaline et dans l'acide chlorhydrique faible, très peu soluble dans l'eau saturée de sel marin.

Le carbonate de soude, le chlorure de sodium, le carbonate de potasse, le carbonate d'ammoniaque, le chlorhydrate d'ammoniaque, le sulfate de soude et le salpêtre ajoutés en petites quantités à un extrait actif de pancréas augmentent sensiblement son pouvoir dissolvant pour la fibrine. Dans ce sens le carbonate de soude agit le plus énergiquement. L'azotate de potasse offre l'action favorisante la plus faible.

Weiss n'a pas tout à fait confirmé les données de Heidenhein qui avaient conduit ce savant à admettre l'existence d'une substance zymogène dans le pancréas. En comparant l'activité digestive des extraits de pancréas frais et du même pancréas conservé vingt-quatre heures (pancréas de chien), il a trouvé sur 11 observations 8 cas où les deux extraits avaient la même valeur digestive et 2 cas confirmant les expériences de Heidenhein. Dans une seconde série de 9 observations, les extraits se sont trouvés 5 fois inactifs de part et d'autre, 2 fois également actifs et deux fois confirmatifs des conclusions de Heidenhein. Il résulterait de là que la préexistence du zymogène dans le pancréas est très probable, mais que sa conversion en trypsine peut se produire dans des conditions multiples, en dehors de celles qui ont été signalées et étudiées.

Cette question a été reprise par Lewaschen, qui a fait un grand nombre d'essais comparatifs avec la glande fraîche du chien et avec la glande conservée vingt-quatre heures, en employant la glycérine comme liquide extractif. Ce savant a trouvé dans une première série, dans 27 cas sur 38, le pancréas frais exempt de trypsine, tandis que le pancréas conservé en renfermait ; dans 2 cas il a trouvé de la trypsine dans la glande fraîche et dans 9 cas ce ferment manquait dans la glande fraîche et dans la glande conservée.

Dans une seconde série on a excité la sécrétion pancréatique par injection sous-cutanée de pilocarpine ; malgré cela, la trypsine n'est apparue dans aucune des quatorze glandes fraîches mises en œuvre ; les extraits de glandes conservées ont donné des résultats variables.

Enfin dans une troisième série on a étudié l'influence d'un repos prolongé ; les animaux étaient maintenus à jeun vingt, vingt-quatre, soixante-douze et cent-vingt heures avant leur mort. Aucun des extraits

le glande fraîche de cette série ne contenait de la trypsine; quant aux extraits de glandes conservées vingt-quatre heures, ceux qui correspondaient au jeûne le moins prolongé étaient actifs, tandis que ceux obtenus après un jeûne assez long restaient inactifs. Cependant les glandes privées par inanition et inactivité prolongée de toute trace de zymogène offraient des granulations nombreuses à la surface interne des cellules et telles qu'on ne les avait observées que sur les glandes riches en ferment. Ces granulations intracellulaires, observées par Cl. Bernard, ne représentent donc point la matière première dont dérive le ferment.

Nous avons vu que la pepsine digère, en solution acide, toutes les matières albuminoïdes, les matières collagènes, le tissu élastique et qu'elle reste sans action sur la mucine, la nucléine, la substance cornée et la matière amyloïde. Il en est de même pour la trypsine; cependant, comme cette dernière agit en liqueur neutre ou alcaline, elle peut dissoudre la mucine. Comme la pepsine, elle liquéfie la matière élastique et laisse intactes la nucléine, la corne et la matière amyloïde. Les matières collagènes ne se dissolvent sous l'influence de la trypsine qu'après avoir été gonflées par les acides ou par l'eau à 70° centigrades.

Les tendons (lapin, souris, grenouille) se partagent, après digestion trypsinique et agitation, en faisceaux isolés de même diamètre, puis finalement en fibrilles. On remarque à la surface des faisceaux des noyaux racornis, se détachant facilement. Si on gonfle préalablement les tendons avec de l'eau acide et si on les ramène par lavage ou neutralisation à l'état initial, ils se transforment rapidement en gélatopeptone sous l'influence de la trypsine. Les tendons racornis par l'action de l'eau à 70° se peptonisent également. Les tissus cellulaires alvéolaire et réticulaire présentent les mêmes phénomènes. Des tranches minces de rate ou de glandes lymphatiques n'offrent plus, après digestion trypsinique, que des fibrilles de tissu cellulaire. Le tissu réticulaire est conservé et offre l'apparence d'un feutrage extrêmement fin et délicat.

Avec la cornée de l'œil on voit disparaître les cellules d'épithélium, dont les noyaux gonflés persistent seuls et l'on ne voit plus, en exerçant de légères tractions, qu'un entrecroisement de très fines fibrilles. Les cellules du cartilage hyalin disparaissent, à l'exception des noyaux fortement modifiés. Les cartilages fibreux se réduisent en fibrilles; le cartilage élastique (aryténoïde) se comporte comme le cartilage hyalin : son tissu fibreux élastique est entièrement dissous.

Le tissu élastique est digéré par les solutions actives de trypsine.

Le foie est entièrement digéré et dissous, à l'exception des noyaux des cellules et des matières collagènes.

Les muscles sont réduits en bouillie; l'épithélium est dissous.

Les membranes sans structure (les plaques endothéliques, la cornée transparente) se dissolvent sous l'influence de la trypsine.

La chitine n'est pas digérée.

La trypsine fournit donc un excellent moyen histologique pour isoler des tissus complexes, les fibrilles et les réseaux de matière collagène, la matière cornée et les noyaux des cellules.

Les expériences de Bokay confirment celles de Kühne en ce qui concerne la résistance de la nucléine vis-à-vis du suc pancréatique. La lécithine est décomposée et digérée par le suc et l'extrait pancréatique: elle se dédouble en acide phosphoglycérique, névrine et acides gras.

Herter a eu l'occasion rare d'examiner le suc pancréatique de l'homme. Par suite du développement d'une tumeur cancéreuse chez un homme de quarante-sept ans, l'orifice du canal de Wirsung étai fermé par compression et il s'était accumulé dans le conduit dilaté une certaine quantité de liquide (2 grammes environ) limpide, mobile, inodore et à réaction alcaline.

Une goutte de ce liquide donna lieu avec l'empois d'amidon, à 38° centigrades, et en 1 minute, à la formation d'une dose de sucre appréciable par le réactif de Trommer. Huit gouttes mélangées à 0gr,9 d'huile d'olive ont donné aussitôt une émulsion parfaite, et après une digestion de quatre heures à 39° on constata une réaction fortement acide; le liquide fut précipité par l'éther et l'alcool; le liquide filtré fut précipité par l'acétate de plomb basique et le précipité épuisé par l'éther. Le poids du plomb dissous dans l'éther sous forme d'oléate correspondait à 0gr,1299 d'oléine saponifiée. On put également constater l'activité protéolytique. Le liquide additionné de soude caustique fournit une coloration violette avec l'oxyde de cuivre; il ne se troublait pas par l'ébullition, même après une acidulation ménagée. Le précipité fourni par l'alcool se redissolvait dans l'eau au bout de huit jours de conservation sous l'alcool et cette solution ne se troublait pas à l'ébullition. Ces caractères permettent de conclure à l'absence d'albumine et à la présence de peptone.

Pour l'analyse quantitative, on précipita 1gr,36 de liquide par quatre volumes d'alcool absolu et un peu d'acide acétique. Le précipité recueilli au bout de quelques jours fut séché à 110° et pesé. Son poids fut trouvé égal à 0gr,0144 (peptone et ferment). Le liquide alcoolique filtré fournit à l'évaporation un résidu de 0gr,0131 avec 0,0058 de cendres.

La composition en millièmes est donc

Peptone et ferment	11,5
Matières organiques solubles dans l'alcool	6,4
Matières organiques totales	17,9
— minérales	6,2
Matériaux solides	24,1

Ellenberger et Hofmeister ont étudié les propriétés digestives de ɛtrait de pancréas du cheval, en employant soit la glande fraîche, t la glande déshydratée et séchée par immersion dans l'alcool, puis ɡérée quelque temps avec de l'eau phéniquée. Les extraits obtenus ɜc la glande fraîche sont assez fluides, troubles et rougeâtres; leur ıction est très faiblement acide. Ils contiennent des traces de mu- ıe et d'hémialbumose et ne renferment ni sucre, ni dextrine. L'al- ɔl les précipite.

Tous les extraits présentent le pouvoir amylolytique très marqué, se ɾélant au bout de deux minutes déjà lorsqu'on fait usage d'empois et ımidon de céréales; la fécule de pommes de terre crue n'est pas atta- ée, même au bout de soixante-douze heures. La présence d'un acide ıite ou enraye entièrement l'action du ferment amylolytique. Le suc ɜtrique gêne l'action de ce ferment, mais ne le détruit pas. La bile ɛble produire un effet favorable. Le ferment amylolytique maintenu contact pendant une heure avec une solution chlorhydrique à 0,2 ur 100 perd son activité et ne la reprend plus lorsqu'on alcalinise le uide. De petites quantités d'alcali ont une influence avantageuse. tre 14 et 18° la saccharification est lente; elle s'active jusqu'à 50° ur décroître de nouveau en intensité jusqu'à 65°, où elle est annulée. s meilleures conditions de température pour la fermentation sucrée nt 35 à 50°. L'extrait bouilli est inactif; il ne perd rien par congéla- ın et fusion ultérieure. Le ferment amylolytique est peu diffusible; la ɥueur conserve un pouvoir saccharifiant notable après onze jours de ɜlyse. La dessiccation à une douce température n'influe pas non plus r l'activité du ferment redissous dans l'eau.

Le ferment protéolytique est abondant dans l'extrait de la glande aîche; celui de la glande desséchée préalablement en renferme moins. dissout assez facilement la fibrine dans la liqueur à réaction faible- ıent acide que présentent les extraits de pancréas frais, mais il n'agit u'après trente-six à soixante-douze heures sur l'albumine d'œuf coa- ulée. L'addition de carbonate de soude augmente son activité jusqu'à ne teneur de 1 pour 100; une dose plus forte diminue l'activité du ɜrment. L'addition d'un acide est défavorable et peut entraver l'action igestive même après neutralisation et alcalinisation du liquide préala- lement acidulé. Il suffit d'une dose de 0,02 pour 100 d'acide chlor- ydrique pour amener une diminution du pouvoir digestif. La tempé- ıture la plus favorable est comprise entre 35 et 40°. Une trop forte évation de température annule définitivement le ferment protéoly- que; le froid et la congélation n'ont qu'une influence passagère. 'addition de la bile n'exerce pas d'influence. Un bon extrait alcalin ɔut servir dans l'espace de neuf jours à huit essais de digestions faites

par additions successives de fibrine; le ferment ne s'affaiblit en effet que très lentement. Le ferment des graisses ne se trouve pas dans les extraits de la glande sèchée ou durcie par l'alcool ; on ne le rencontre que dans les extraits de la glande fraîche.

L'infusion du pancréas du cheval renferme du ferment caséique; cette infusion, rendue neutre ou alcaline, coagule le lait et précipite de la caséine. La proportion de ferment lactique est très faible.

Les auteurs cités ont aussi constaté que l'extrait du pancréas est susceptible d'amener la syntonine à une transformation complète en peptone dans une solution alcaline.

On a pu digérer avec les extraits pancréatiques du cheval l'avoine, le tissu élastique, la viande, le fromage, tandis que les cartilages, les tendons, la corne, les os résistent.

En agissant sur le chyme (produit de la digestion stomacale), le suc pancréatique y augmente la proportion de sucre et de peptone.

Langendorff ayant réussi à établir des fistules pancréatiques, avec cannules, chez le pigeon a pu étudier le suc pancréatique des oiseaux. La sécrétion est abondante, limpide, incolore, légèrement alcaline, de saveur salée et assez fluide. Elle contient de 1,294 à 1,412 pour 100 de matériaux solides, contenant 0,555 pour 100 de matières organiques. Le liquide se trouble par la chaleur, mais sans donner de coagulum; le trouble n'augmente pas par une acidulation très ménagée et disparaît sous l'influence d'un excès d'acide. Versé dans l'eau distillée, il occasionne un trouble qui disparaît par addition d'acide acétique (myosine ou paraglobuline). L'acide azotique occasionne un trouble abondant et une coloration jaune à chaud. On n'a pas trouvé d'éléments morphologiques dans le suc frais. L'action amylolytique est énergique ; l'action protéolytique est faible ; le pouvoir émulsionnant et saponifiant assez grand.

L'extrait glycérique de la glande possède également une action diastasique très prononcée et une action protéolytique faible.

La digestion des aliments amylacés est tellement entravée chez les pigeons par le fait de la dérivation du suc pancréatique en dehors de l'intestin, que les animaux maigrissent rapidement et finissent par mourir, malgré une augmentation de nourriture.

Suivant W. Roberts, les pancréas du porc, du bœuf et du mouton renferment un ferment qui provoque la coagulation du lait neutre ou alcalin. Ce ferment serait distinct de la trypsine, parce que l'extrait pancréatique préparé avec une solution saturée de sel marin est sous ce rapport plus actif que l'extrait glycérique, tandis qu'on observe un rapport inverse touchant l'activité protéolytique des deux extraits.

Albertoni a démontré l'activité protéolytique du pancréas chez le fœtus arrivé au troisième tiers de sa vie intra-utérine.

	P. 100	P. 100	P. 100	P. 100	P. 100	P. 100	P. 100	P. 100	P. 100	P. 100	P. 100	P. 100	P. 100	P. 100	P. 100	P. 100	P. 100
Chlorure de mercure.			100,5	101,6	98,7		89,4		40,8								
Bromure.					105,8		97,4		80,8	65,2							
Iodure					98,6		92,8		75,6	64,6							
Cyanure.					92,8		92,6	92,1	91,2		93,3	96,7		95,9			
Sulfate de cuivre. .					100,1		94,2	83,4	34,3								
Acétate de plomb. .					98,2		84,7	79,8	66,0			0					
Chlorure stanneux. .	89,8				75,5		0										
Acide arsénieux . .		99,4			101,5		97,9	97,6									
— arsénique . .					100,6		94,6	87,4	67,7								
Arséniate d'amm. .								99,6	102,8			93,7					
Émétique										97,8		97,4	95,3	76,2			
Perchlorure de fer.					95,4		78,5	53,1	0								
Sulfate ferreux. . .					92,0			63,7	47,6			46,9	39,2	30,1			
Chlorure de Ma. . .					100,3			101,6	94,4			66,7					
Sulfate de zinc. . .					97,2		84,9	64,4	34,2								
Chlorure de baryum.								103,1				97,2				79,7	
Sulfate de magnésie.								90,3				95,1				81,3	
Permanganate de K.		99,8		99,1		95,0			87,1			35,2	0				
Bichromate de K. .								99,1		95,5		88,1	74,3	61,0			
Cyanure de K.. . .					98,3		97,6	90,8	100,9		125,2	126,7	115,4	105,6			
Ferrocyanure de K.					95,4							96,4			89,8		
Borax.								106,5	114,5		130,3	138,3		141,7	131,2	116,5	
Sulfate de soude. .								98,3				99,0			93,1		86,7
Chlorate de K.. . .								94,8				98,7			93,0		
Azotate de K. . . .								99,3				98,5			94,1		87,8
Chlorure de K. . .								98,7				98,8			89,4		83,2
— de Na. . .								105,1		99,8		94,5	86,7		80,6	80,4	75,0
Bromure de K . . .								101,6				103,2			101,4		109,8
Iodure de K. . . .								105,0				99,4				99,7	

Chittenden et Cummins ont étudié pour le suc pancréatique l'influence exercée sur les manifestations zymotiques par diverses substances étrangères, comme ils l'avaient fait pour la salive et le suc gastrique.

Les nombres du tableau précédent (p. 385) expriment la valeur de cette influence en prenant l'effet normal, toutes choses égales d'ailleurs, égal à 100. Les résultats ne s'appliquent qu'à l'action protéolytique.

W. Roberts mesure de la façon suivante l'activité du suc pancréatique :

1° *Activité diastasique du ferment amylolytique.* — Elle est représentée par le nombre de centimètres cubes d'un empois de fécule à 1 pour 100 transformés jusqu'à disparition de coloration par l'iode, à la température de 40° et en 5 minutes, par 1 centimètre cube de la liqueur à essayer.

Cette valeur D est calculée d'après la formule suivante : Soit p le nombre de centimètres cubes d'une solution active capable de transformer 10 centimètres cubes d'empois type (à 1 pour 100) en m minutes, on a

$$D = \frac{10 \times 5}{p \times m}.$$

On se fonde sur les deux principes suivants : 1° la quantité d'amidon transformée dans un temps donné est directement proportionnelle à la quantité de liquide actif ; 2° les temps pendant lesquels s'opère la transformation d'une quantité donnée d'amidon sont en raison inverse des quantités de liquide actif.

Le premier principe ne pourrait cesser d'être exact, toutes choses égales d'ailleurs, que si les produits de la fermentation gênaient l'action ultérieure. On obvie à cet inconvénient on diluant suffisamment le liquide de la réaction.

Le second principe est démontré par expérience, mais il perd de sa valeur lorsque la fermentation se prolonge au delà de 1 heure, et si l'on opère à une température un peu élevée, à cause de l'affaiblissement qu'éprouve alors le ferment.

Comme solution normale d'amidon on emploie une liqueur préparée en délayant 5 grammes d'amidon séché à 40° dans 30 centimètres cubes d'eau froide et en versant la bouillie en filet mince dans 470 centimètres cubes d'eau bouillante. On maintient l'ébullition quelques secondes.

Dans les essais, on emploie 10 centimètres cubes de cette liqueur que l'on amène à 100 centimètres cubes, partie par addition d'eau, partie par addition du liquide actif, dont on emploie un volume tel (déterminé à peu près par un essai préalable) que l'action soit terminée entre 4 et 6 minutes. A des intervalles de temps très courts on prélève une

goutte du mélange, que l'on essaye avec une solution de biiodure de potassium étendue. On arrête l'expérience, en notant le temps écoulé, dès que l'iode ne produit plus la coloration bleue.

2° *Mesure de l'activité protéolytique.* — Elle est évaluée numériquement par le volume de lait, en centimètres cubes, dans lequel 1 centimètre cube de la liqueur active développe en 5 minutes et à 40° centigrades la réaction métacaséique. Sous le nom de *métacaséine* l'auteur du travail désigne la caséoglobuline ou le premier terme de la digestion de la caséine sous l'influence de la trypsine. Sa présence est facile à reconnaître par la propriété qu'elle a de coaguler vers 100°. Par la transformation ultérieure de la métacaséine en peptone le lait perd de nouveau la faculté de se coaguler par la chaleur. L'expérience démontre que plus le lait prend rapidement la propriété de coaguler à chaud, plus aussi la coagulabilité acquise disparaît vite par production ultérieure de peptone. Ainsi, dans deux séries parallèles on a trouvé qu'une certaine dose de ferment provoque un commencement de coagulabilité exactement dans le temps nécessaire pour la faire disparaître avec emploi d'une dose de ferment dix fois plus grande. Le temps nécessaire à l'apparition de la réaction métacaséique peut donc servir de mesure pour l'activité protéolytique. On emploie 50 centimètres cubes de lait frais, que l'on étend à 100 centimètres cubes, y compris la liqueur active; on laisse digérer, et de temps en temps on prélève une fraction du liquide, que l'on porte à l'ébullition, en s'arrêtant lorsqu'il y a coagulation apparente. L'expérience doit durer 3 à 6 minutes environ; on emploie la dose convenable de ferment, dose déterminée approximativement par un essai préalable.

Si p représente la quantité de liquide actif en centimètres cubes, m le temps après lequel la réaction s'est montrée, on a

$$T = \frac{50 \times 5}{p \times m}.$$

La proportionnalité inverse entre le temps nécessaire au début de la coagulation et la dose de trypsine ne subsiste que si l'essai ne se prolonge pas au delà de 8 à 10 minutes.

La dilution influe sur la rapidité avec laquelle s'établit la coagulabilité. L'activité de la trypsine croît de 0 à 60° d'après Roberts et tombe ensuite rapidement.

On a trouvé pour le porc	D =	100 à 166
	T =	64 à 83
— pour le bœuf	D =	8 à 13
	T =	42 à 83
— pour le mouton	D =	4 à 14
	T =	28 à 125

Les valeurs de D et de T sont indépendantes l'une de l'autre.

La fermentation protéolytique déterminée par le pancréas, le suc pancréatique ou les extraits pancréatiques ne se borne pas à la transformation de la matière albuminoïde en une espèce de globuline (terme de passage) et de celle-ci en peptone. Une portion de la matière protéique est convertie par une digestion prolongée en produits plus simples, tels que la tyrosine, la leucine, la butalanine, corps qui sont précisément ceux qui proviennent du dédoublement, par hydratation, des composés albuminoïdes.

Une partie importante de la peptone résiste cependant à toute modification ultérieure opérée par les ferments digestifs du pancréas. Kühne lui donne le nom d'*antipeptone;* une autre fraction, l'hémipeptone, est au contraire dédoublée en composés plus simples.

Kühne et Chittenden admettent que, dans l'acte de la digestion commencée dans l'estomac et finie dans l'intestin grêle, les matières albuminoïdes sont d'abord dédoublées en deux portions égales : l'hémialbumose et l'antialbumose ; la première serait convertie par le suc gastrique seul en hémipeptone seulement, mais la trypsine porterait son action plus loin et dédoublerait l'hémipeptone en corps cristalloïdes ; l'antialbumose au contraire serait difficilement modifiée par la pepsine et changée par la trypsine en antipeptone qui résiste à l'action ultérieure de cet agent, si l'on a soin d'éviter le développement de germes de putréfaction.

Salomon a signalé le premier la présence de l'hypoxanthine et de la xanthine parmi les produits de la digestion de la fibrine par le pancréas. On opère avec peu de ferment, en solution alcaline. Au bout de vingt-quatre heures, il est possible de mettre l'hypoxanthine et la xanthine en évidence au moyen du nitrate d'argent ammoniacal.

A la suite d'une digestion prolongée des matières protéiques avec le pancréas, digestion qui se complique alors de phénomènes de putréfaction, on peut extraire des liquides obtenus des corps volatils, odorants, entraînables par la vapeur d'eau, parmi lesquels on a reconnu la présence de l'indol, déjà décrit à propos de l'indigotine, et du skatol, contenu également dans les matières fécales.

Suc intestinal.

On sait peu de chose de précis sur la nature, la composition chimique et les propriétés du liquide sécrété par les glandes en grappes de Brunner que l'on trouve implantées dans la muqueuse du duodenum, liquide qui se mêle dans l'intestin à la sécrétion pancréatique et à la

bile. La faute en est aux difficultés presque insurmontables que présente l'obtention d'une sécrétion normale et pure. Aussi les opinions sont-elles très partagées, malgré les nombreux travaux publiés sur ce point. On a alternativement attribué et dénié au suc intestinal les mêmes pouvoirs de transformation que ceux que possède le pancréas. On a envisagé les glandes de Brunner comme un suppléant du pancréas, comme un pancréas diffus.

Ce qui paraît le mieux établi, c'est son activité diastasique.

Nous ne nous arrêterons pas longtemps à l'étude de ce produit, qui bien certainement ne joue qu'un rôle très secondaire dans l'acte chimique de la digestion.

K. B. Lehmann a étudié le suc intestinal de la chèvre écoulé de fistules artificielles. Le suc était limpide ou faiblement opalescent, de couleur jaunâtre, de saveur salée et à réaction fortement alcaline. Densité = 1,0187. L'acide acétique y donnait un léger trouble, dû à de la mucine ; l'acide ferrocyanhydrique précipite abondamment ; le liquide filtré ne donne pas la réaction du biuret (présence de matières albuminoïdes ; absence de peptone) :

Teneur en matériaux solides. . . .	4,6 à 4,7	pour 100
— Cendres.	0,76 à 0,83	—

contenant beaucoup de chlore et d'acide phosphorique, pas de chaux ni d'acide carbonique. Le liquide frais ne digère la fibrine ni dans un milieu alcalin, ni dans un milieu acide.

Ellenberger et Hofmeister ont examiné l'action amylolytique et l'action protéolytique qu'exercent les extraits des diverses parties de l'intestin du cheval. Les extraits employés contenaient tous de la mucine, étaient opalescents et exempts de peptone et de sucre. Les extraits du duodenum, du jejunum, de l'iléon, du colon, du cæcum et du rectum ont tous provoqué la saccharification de l'empois d'amidon. Tous les extraits, à l'exception de celui du duodenum, ont donné des résultats négatifs dans la digestion protéolytique. On n'a pas non plus observé de phénomènes de saponification des graisses. Nous avons déjà eu l'occasion de dire que le tissu musculaire cède aux dissolvants aqueux une diastase saccharigène. Il n'est donc pas prouvé que le ferment diastasique retiré de la muqueuse intestinale soit un des principes du suc de cet organe.

Bile.

La sécrétion biliaire élaborée dans le foie s'accumule d'abord dans un réservoir spécial, la vésicule biliaire ; celle-ci la déverse dans le duode-

num par l'intermédiaire du canal cystique et du canal cholédoque.

Elle est surtout abondante pendant la digestion, et atteint son maximum sept heures après le repas (Cl. Bernard), cinq à six heures (Hoppe-Seyler), douze à quinze heures (Bidder et Schmidt).

La quantité de bile versée dans l'intestin en vingt-quatre heures et par kilogramme d'animal varie d'une espèce à l'autre :

Chat. . . .	14gr,50	avec	0gr,816	de matériaux	solides
Chien . . .	19gr,90	—	0gr,988	—	—
Mouton. . .	25gr,42	—	1gr,344	—	—
Oie	11gr,784	—	0gr,816	—	—
Homme . .	14gr,0 à 22gr,0	—	0gr,44	—	—

Telle qu'elle est élaborée par le foie et avant son séjour dans la vésicule, la bile est liquide, claire, non filante, de couleur verdâtre chez les herbivores et brunâtre chez les carnivores. Dans la vésicule elle se concentre en perdant de l'eau par résorption et se charge du mucus sécrété par les parois de la poche ; aussi devient-elle plus épaisse, plus foncée en couleur et surtout plus filante.

Chez l'homme sa densité varie entre certaines limites; elle a été trouvée comprise entre les nombres 1,0107 et 1,035.

Sa saveur est amère, avec arrière-goût sucré ; son odeur est faible et caractéristique.

Examinée au spectroscope, la bile de bœuf fraîche présente une bande d'absorption placée entre les raies D et E, plus rapprochée de D que de E; en s'altérant, elle devient dichroïque : verte par transparence et rouge par réflexion, elle offre alors quatre bandes d'absorption : 1° entre B et C; 2° avant D; 3° après D; 4° avant E. Ces différences sont dues à l'altération des matières colorantes biliaires dont nous nous occuperons plus loin.

Les principaux matériaux de la bile sont :

1° Des acides spéciaux, acides biliaires, susceptibles de cristalliser, au moins pour la plupart, malgré leur composition assez complexe; leur facies est demi-résineux; ces acides sont tenus en dissolution à l'état de sels alcalins, sels de soude;

2° Des matières colorantes particulières;

3° Divers principes organiques, tels que mucine, cholestérine, lécithine, corps gras neutres, savons alcalins, choline, urée, etc.;

4° Des sels minéraux, principalement des chlorures alcalins et des phosphates alcalino-terreux.

La bile fraîche a une réaction franchement alcaline ; mais cette réaction peut devenir acide à la suite d'un contact prolongé avec l'air.

Les composés organiques qui caractérisent tout particulièrement la

bile et la distinguent nettement des autres sécrétions sont les acides biliaires, les matières colorantes biliaires, la cholestérine, la choline.

Les acides biliaires manifestent leur présence par une réaction caractéristique, dite réaction de Pettenkofer.

Si à quelques centimètres cubes de bile on ajoute 2 à 3 gouttes d'une solution de sucre, puis un volume d'acide sulfurique concentré égal au volume de la bile, sans mélanger les deux couches, il se forme à la surface de séparation une zone rouge très foncée. Si l'on agite ensuite, tout le liquide prend une teinte rouge.

Les matières colorantes biliaires se reconnaissent au moyen d'une réaction due à Gmelin. Un excès d'acide nitrique fait passer le liquide successivement au vert, au bleu, au violet, au rouge et enfin au jaune.

Acides biliaires et leurs dérivés. — La bile de l'homme et celle de la plupart des animaux renferment les sels de soude de deux acides que l'on désigne sous les noms d'acide *glycocholique* et d'acide *taurocholique*. Suivant l'espèce animale, l'un ou l'autre de ces deux sels domine plus ou moins.

On a cru dans ces derniers temps trouver des différences entre les acides biliaires de l'homme et ceux des autres animaux (voir *acide Glycocholique* et *acide Cholalique*).

Hammarsten, ayant eu l'occasion d'analyser la bile fraîche d'un supplicié atteint en pleine santé, y a trouvé les deux sels de soude dans les proportions relatives suivantes :

Glycocholate de soude.	86.9 pour 100
Taurocholate de soude.	13,1 —

Chez les animaux, au contraire, le taurocholate domine beaucoup et se rencontre quelquefois seul.

Les deux acides de la bile de porc se distinguent nettement de ceux des autres animaux. On les désigne sous les noms d'acides *hyoglycocholique* et *hyotaurocholique*.

La bile d'oie a fourni un acide taurocholique spécial, désigné sous le nom d'acide *chénotaurocholique*.

L'étude et la découverte de ces corps sont dus aux travaux de Thénard, Berzelius, Gmelin, Demarçay, et surtout de Strecker, qui a su jeter une vive lumière sur une question restée assez obscure jusqu'à lui.

Tous ces acides possèdent un caractère commun : ils se laissent dédoubler par hydratation en deux termes, sous l'influence des alcalis, des terres alcalines, des acides et aussi de certains ferments, : le premier de ces termes est de composition simple et bien défini dans sa

constitution ; c'est tantôt le glycocolle ou acide amidoacétique $C^2H^5AzO^2$, tantôt la taurine $\left.\begin{matrix} CH^2 . AzH^2 \\ CH^2 . SO^3H \end{matrix}\right\}$. Le second terme est plus complexe et peut varier d'une espèce animale à l'autre. On lui a donné le nom général d'acide *cholalique* : acide cholalique ordinaire; acide hyocholalique quand il dérive du porc; acide chénocholalique quand il est extrait de la bile d'oie. Ces différences de noms sont justifiées non seulement par l'origine, mais aussi par des caractères spéciaux et par une composition distincte.

L'acide glycocholique ordinaire se dédouble en glycocolle et en acide cholalique ordinaire.

L'acide hyoglycocholique se transforme en glycocolle et en acide hyocholalique.

L'acide taurocholique ordinaire donne de la taurine, $C^2H^7AzSO^3$, et de l'acide cholalique ordinaire; l'acide chénotaurocholique se dédouble en taurine et en acide chénocholalique.

Les formules adoptées pour exprimer la composition de ces trois acides cholaliques montrent qu'ils se rapprochent beaucoup sous le rapport de la composition :

Acide cholalique ordinaire. .	$C^{24}H^{40}O^5$
— hyocholalique	$C^{25}H^{40}O^4$
— chénocholalique	$C^{27}H^{44}O^4$.

Les deux derniers sont homologues entre eux.

Les équations du dédoublement présentent toutes la forme suivante :

1 molécule d'acide biliaire + 1 molécule d'eau = 1 molécule d'acide cholalique + 1 molécule de glycocolle ou de taurine.

Acide glycocholique ordinaire, $C^{26}H^{43}AzO^6$. — L'acide glycocholique ordinaire (ancien acide cholique de Strecker) cristallise en aiguilles incolores, soyeuses, peu solubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool, presque insolubles dans l'éther :

A 20°	l'eau dissout	0,33	pour	100	d'acide glycocholique
A 60°	—	1,02	—		—
A 80°	—	2,35	—		—
A 100°	—	8,50	—		—

A la température ordinaire :

L'alcool à	1	pour 100	dissout	0,35	pour 100	d'acide
—	10	—	—	1,00	—	—
—	30	—	—	16,74	—	—
—	50	—	—	275,3	—	—

L'éther, la benzine le chloroforme ne dissolvent que des traces d'acide glycocholique.

La solution alcoolique et la solution aqueuse des sels alcalins dévient à droite le plan de la lumière polarisée : $(\alpha)_D = +27°,2$.

Il fond entre 132 et 134°.

A froid, l'acide sulfurique concentré le dissout sans altération et l'eau le reprécipite intact; mais si l'on chauffe la liqueur, l'eau y donne ensuite un dépôt de gouttes oléagineuses qui se figent par refroidissement et qui représentent un anhydride $C^{26}H^{41}AzO^{5}$ (acide cholanique).

L'acide glycocholique est monobasique. Les solutions aqueuses ou alcooliques de ses sels alcalins ont une saveur sucrée et amère.

Pour le préparer, on peut faire usage de la bile de bœuf, qui en renferme une quantité notable. La bile, étendue de son volume d'eau, est chauffée pendant quelques minutes avec du noir animal, puis filtrée et évaporée à une douce chaleur dans des vases plats; le résidu est desséché à l'étuve et dissous dans une quantité limitée d'alcool absolu. La solution alcoolique versée dans un flacon à gros goulot bouché à l'émeri, flacon qu'elle ne doit remplir qu'en partie, est recouverte d'une couche d'éther qu'on a soin de ne pas mélanger. A mesure que l'éther se diffuse dans l'alcool, le glycocholate de soude perd de sa solubilité et se dépose peu à peu en belles houppes cristallines, incolores, constituant ce que l'on a appelé la *bile cristallisée de Plattner*. Si l'on mélange brusquement l'éther à l'alcool, on précipite le glycocholate de soude sous la forme d'une masse emplastique, amorphe, qui se convertit peu à peu au sein de son eau mère en un magma cristallin.

Ce premier résultat une fois obtenu, les cristaux sont dissous dans le moins d'eau possible; on ajoute de l'éther à la dissolution, puis de l'acide chlorhydrique. Ce dernier est versé peu à peu et goutte à goutte, jusqu'à formation d'un trouble permanent. L'acide glycocholique mis en liberté se sépare au bout d'un certain temps, sous forme d'aiguilles soyeuses, que l'on purifie en les redissolvant dans l'alcool et en précipitant par un excès d'éther.

Au lieu d'opérer comme nous venons de l'indiquer, on peut redissoudre la bile cristallisée de Plattner dans le moins d'eau possible et précipiter la solution par 1 partie d'acétate de plomb neutre. Le glycocholate de plomb recueilli et lavé est délayé dans de l'alcool chaud et décomposé par l'hydrogène sulfuré; on filtre et on ajoute de l'eau jusqu'à formation d'un trouble persistant. Au bout d'un certain temps l'acide glycocholique cristallise.

Hüfner a indiqué un procédé rapide permettant d'extraire l'acide glycocholique de la bile de bœuf.

Si l'on ajoute un acide minéral fort à de la bile de bœuf fraîchement extraite de la vésicule, on obtient un précipité résineux, en grande partie composé d'acide glycocholique insoluble. Ce précipité entraîne cependant mécaniquement une certaine quantité d'acide taurocholique, malgré la grande solubilité de ce dernier corps. Si, au lieu de procéder ainsi, on verse la bile fraîche dans une éprouvette à pied haute et étroite et si, avant d'y ajouter l'acide chlorhydrique, on la recouvre d'une couche d'éther, le précipité laiteux formé au début par l'acide chlorhydrique ne tarde pas à devenir cristallin.

Dans certains cas, la transformation est assez rapide pour que le liquide placé au-dessous de la couche d'éther se prenne en quelques minutes en une masse cristalline assez compacte pour que l'on puisse renverser le vase sans qu'il s'écoule autre chose que l'éther supérieur. La couche éthérée fluide est d'abord colorée en jaune-brun et prend à la longue une teinte pourpre-violacé.

Après la prise en masse, on décante l'éther, on ajoute beaucoup d'eau et par agitation on détruit le feutrage qui emprisonne l'eau mère, on recueille le tout sur un filtre sans plis et on lave à l'eau glacée jusqu'à ce que le liquide, qui passe d'abord vert, soit incolore. Il reste sur le filtre un abondant dépôt formé d'aiguilles feutrées, légèrement colorées en gris-verdâtre, très peu solubles dans l'eau froide, plus solubles dans l'eau bouillante. Une seule recristallisation dans l'eau suffit pour les décolorer. La solution aqueuse bouillante est passée à travers un filtre à plis qui retient quelques flocons verdâtres et laisse déposer par refroidissement des aiguilles incolores d'acide glycocholique pur. Les rendements sont très avantageux. Il convient de ne pas ajouter à la bile plus de 1/20 de son volume d'acide chlorhydrique.

Cette méthode si simple ne réussit pas dans tous les cas, même avec de la bile de bœuf fraîche.

En recherchant la cause des insuccès assez fréquemment observés, on a trouvé que la faculté de cristalliser ou de ne pas cristalliser, après addition d'éther et d'acide chlorhydrique, dépend plutôt du rapport entre les deux acides biliaires (glycocholique et taurocholique) que de la concentration absolue de la bile.

L'acide taurocholique soluble, qui dans l'expérience de Hüfner est mis en liberté en même temps que l'acide glycocholique, exerce une influence désavantageuse sur ce dernier.

[illegible] parties d'une solution à 1 pour 100 d'acide taurocholique dissolvent [illegible] parties d'acide glycocholique.

[illegible] parties d'une solution à 5 pour 100 d'acide taurocholique dissolvent [illegible] parties d'acide glycocholique.

1000 parties d'une solution à 10 pour 100 d'acide taurocholique ssolvent 6,9 parties d'acide glycocholique.

Dans les biles qui ne cristallisent pas par la méthode Hüfner, l'acide lorhydrique met en liberté plus de 5 pour 100 d'acide taurocholique, tantité qui est susceptible de maintenir en solution 0,4 pour 100 acide glycocholique. Il est évident que si la proportion centésimale de t acide ne dépasse pas 0,65 pour 100, la dose qui pourra se séparer ra fort minime.

Les biles non cristallisables refusent la réaction de Hüfner uniquement parce qu'elles ne contiennent pas beaucoup plus d'acide glycocholique que la proportion de ce corps qui peut être maintenue en lution par l'acide taurocholique mis en liberté.

D'après les expériences d'Emmich, la richesse des biles en acide glycocholique comparée à la teneur en taurocholate exerce une influence ès marquée sur la durée nécessaire à la cristallisation par la méthode üfner.

Lorsque cette richesse est comprise entre 5,8 et 2 pour 100, la prise n masse cristalline se fait en 2 heures ou moins. Avec une teneur mprise entre 1,8 et 0,9 la cristallisation devient très lente ; au-dessous e 0,9 elle ne s'effectue plus.

Emmich a encore observé qu'on réussissait mieux en agitant la bile vec de la benzine cristallisable, au lieu d'éther, avant l'addition d'acide hlorhydrique.

La bile de vache cristallise mieux que celle de bœuf.

Les solutions de glycocholate de soude additionnées d'un peu d'eau icrée et de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré prennent, ous l'influence de la chaleur, une belle coloration pourpre-violacé (réaction de Pettenkofer), que l'addition d'eau fait disparaître.

Le dédoublement de l'acide glycocholique en glycocolle et en acide iolalique,

$$\underset{\text{Acide glycocholique.}}{C^{26}H^{43}AzO^{6}} + H^{2}O = \underset{\text{Acide cholalique.}}{C^{24}H^{40}O^{5}} + \underset{\text{Glycocolle.}}{C^{2}H^{5}AzO^{2}},$$

effectue par une ébullition prolongée avec un excès d'eau de baryte. n peut diminuer le temps nécessaire au dédoublement en opérant à es températures supérieures à 100° (120-150°).

Par ébullition prolongée avec l'acide chlorhydrique on opère également la décomposition, mais l'acide cholalique se trouve alors transformé en un anhydride, la dyslysine $C^{24}H^{36}O^{3}$.

L'acide glycocholique libre peut être dosé acidimétriquement, en lution aqueuse ou alcoolique, au moyen d'une solution normale de ude; le sel neutre de soude n'a, en effet, aucune action sur le tour-

nesol. La solution aqueuse d'acide glycocholique saturée à chaud et maintenue en ébullition pendant vingt-quatre heures dans un ballon communiquant avec un réfrigérant à reflux se transforme en partie en une modification complètement insoluble, fusible à 183-184°. On obtient ainsi 22 pour 100 du produit mis en expérience transformé en modification complètement insoluble (acide paraglycocholique). Pour éviter les soubresauts qui ne tardent pas à se produire pendant l'ébullition, par suite du dépôt d'acide para, il convient de faire passer un courant d'air continu à travers la solution bouillante.

Dans ses recherches analytiques sur la bile humaine fraîche, Hammarsten a fait quelques observations qui l'ont conduit à supposer que cette bile renferme un acide glycobiliaire spécial et distinct par quelques caractères de l'acide glycocholique de la bile de bœuf.

D'après ce savant, et contrairement à l'opinion généralement admise avant lui, la bile humaine fraîche peut être facilement amenée à cristallisation par la méthode servant à préparer la bile cristallisée de Plattner. Ses cristaux ont la même apparence que ceux obtenus avec la bile de bœuf. La bile cristallisée humaine, purifiée par 3 dissolutions successives, suivies de 3 précipitations par l'alcool, a été redissoute dans l'eau et précipitée par l'acétate neutre de plomb. Le précipité dissous dans l'alcool fut décomposé par le carbonate de soude. En ajoutant de l'éther à la solution alcoolique du sel de soude, on obtient un précipité bien cristallisé de glycocholate de soude. L'acide isolé dans la solution aqueuse du sel de soude cristallise également bien, avec les apparences de l'acide glycocholique. Cependant le sel de baryte de cet acide glycocholique de bile humaine a été trouvé insoluble ou très peu soluble dans l'eau froide. L'eau chaude le dissout entièrement; par refroidissement le sel se dépose peu à peu sous forme de petites boules ou de rosettes composées de lames rhombiques allongées, à angles obtus arrondis. L'alcool dissout le sel barytique et cette solution additionnée d'éther donne un dépôt résinoïde, qui ne devient pas cristallin même après plusieurs mois.

Le glycocholate de baryte ordinaire est amorphe, assez soluble dans l'eau froide (1000 parties d'eau à 15° en dissolvent 162 parties); il est beaucoup moins soluble dans l'alcool absolu que dans l'eau.

On ne peut confondre l'acide glycocholique de la bile humaine avec l'acide hyoglycocholique dont il sera question plus loin; le sel de soude de ce dernier est, en effet, précipitable de sa solution aqueuse par addition de sulfate de soude cristallisé, tandis que le glycocholate de soude de l'homme ne se dépose pas.

Nous verrons plus loin que dans l'étude attentive des propriétés des acides cholaliques de diverses origines et de celle de leurs sels on a éga-

ient cru trouver des raisons pour appuyer l'idée de l'existence d'un de glyco ou taurobiliaire spécial à la bile humaine.

Acide taurocholique, $C^{26}H^{45}AzO^{7}S$. — L'acide taurocholique (ancien de choléique de Strecker) accompagne l'acide glycocholique dans la e de bœuf et constitue la majeure partie des acides biliaires chez iutres animaux.

Il cristallise assez malaisément en fines aiguilles soyeuses, très solu- s dans l'eau et dans l'alcool, déliquescentes, à réaction fortement de. Ses solutions dévient à droite le plan de la lumière polarisée. ur le pouvoir rotatoire du sel de soude on a trouvé $(\alpha)_D = +24^{\circ},5$. Il est avantageux d'employer dans sa préparation la bile d'un animal il domine beaucoup, la bile du chien par exemple (Hoppe-Seyler). La le est mélangée avec de l'alcool et du noir animal, filtrée et évaporée iccité. Le résidu est repris par l'alcool absolu, qui s'empare du tauro- iolate de soude.

On ajoute à la solution un excès d'éther qui forme un précipité d'a- ord amorphe, puis devenant cristallin. Le précipité est dissous dans l'eau la solution est additionnée d'acétate de plomb ammoniacal. Le dépôt ombique formé est délayé dans l'alcool et décomposé par l'hydrogène ilfuré ; enfin la solution alcoolique séparée par filtration du sulfure de omb est évaporée à consistance sirupeuse, à basse température ; acide est ensuite précipité par un excès d'éther, qui sépare une masse rupeuse. Celle-ci, placée sous une cloche au-dessus de l'acide sulfu- que, se transforme à la longue en cristaux soyeux.

Si l'on emploie la bile de bœuf, on étend d'eau et on purifie par ltration avec du noir animal ; puis on précipite successivement ar un excès d'acétate neutre de plomb qui élimine l'acide glycocho- que, puis par l'acétate de plomb ammoniacal qui précipite l'acide iurocholique.

Le second précipité est traité comme il est dit plus haut.

On peut aussi, en suivant la méthode Hüfner, agiter la bile avec un xcès d'éther, ajouter de l'acide chlorhydrique et attendre la prise en iasse. On décante alors la couche éthérée brune ou violacée, contenant e la cholestérine, de la graisse et des matières colorantes. L'épaisse ouillie cristalline est délayée dans beaucoup d'eau à 0° et jetée sur un ltre sans plis, puis lavée avec de l'eau à 0° tant que le liquide passe oloré en vert. Le liquide filtré et l'eau de lavage sont neutralisés avec u carbonate de soude et évaporés à une douce chaleur à consistance irupeuse, on ajoute du noir animal et l'on active la dessiccation au ain-marie. Le résidu solide est broyé et épuisé par l'alcool bouillant. es solutions alcooliques peu colorées sont distillées pour chasser l'al- ool ; le résidu dissous dans l'eau est additionné d'un excès de sous-

acétate de plomb; le précipité de taurocholate de plomb est transformé en taurocholate de soude, au moyen du carbonate de soude. Le taurocholate de soude cristallise facilement[1].

Le dédoublement de l'acide taurocholique a lieu d'après l'équation

$$\underset{\text{Acide taurocholique.}}{C^{26}H^{45}AzO^{7}S} + \underset{\text{Eau.}}{H^{2}O} = \underset{\text{Acide cholalique.}}{C^{24}H^{40}O^{5}} + \underset{\text{Taurine.}}{C^{2}H^{7}AzO^{5}S}.$$

Il est beaucoup plus aisément effectuable que celui de l'acide glycocholique, sous l'influence de l'ébullition avec les alcalis ou les acides étendus, et se produit par l'ébullition de l'eau seule. Aussi l'évaporation des solutions aqueuses d'acide taurocholique ne doit-elle être entreprise qu'à température modérée, si l'on veut éviter des pertes trop notables. La facile altérabilité de ce corps rend compte des résultats contradictoires obtenus par divers savants qui ont étudié la bile, avant que la question ne fût élucidée par les belles et classiques recherches de Strecker.

La putréfaction de la bile amène fatalement le dédoublement de l'acide taurocholique; les biles putréfiées ne contiennent plus que de la taurine libre.

Les taurocholates alcalins sont très solubles dans l'eau et dans l'alcool; leur saveur est sucrée et amère; ils ne précipitent pas par l'acétate neutre de plomb, mais ils précipitent par l'acétate basique ou par l'acétate ammoniacal. Ils fournissent la réaction de Pettenkofer.

Acide cholalique, $C^{24}H^{40}O^{5}$. — L'acide cholalique, terme commun du dédoublement des acides glycocholique et taurocholique, est tantôt amorphe et résineux, lorsqu'il a été précipité par l'acide chlorhydrique d'une solution aqueuse de cholalate alcalin; tantôt cristallisé, lorsqu'il se sépare d'une solution dans l'éther ou dans l'alcool.

L'acide amorphe dissous dans l'éther cristallise par évaporation de sa solution en prismes quadrangulaires terminés par des biseaux.

Sa solution alcoolique chaude le dépose par refroidissement en tétraèdres ou en octaèdres du système rhombique, devenant opaques à l'air, et qui, d'après la perte éprouvée par dessiccation, renfermeraient 2,5 molécules d'eau.

Mylius a récemment montré que cette perte à la dessiccation était due non à de l'eau, mais au départ de 1 molécule d'alcool combinée à

1. La solution séparée du taurocholate de plomb étant privée de plomb par l'hydrogène sulfuré, puis concentrée et additionnée d'alcool et de chlorure platinique, donne un dépôt pulvérulent et cristallin de chloroplatinate de choline.

cide. Les cristaux octaèdriques ont pour formule

$$C^{24}H^{40}O^{5} + C^{2}H^{6}O.$$

Par cristallisation de l'acide cholalique en solution aqueuse on a tenu des cristaux prismatiques à 1 molécule d'eau de cristallisation[1]. est plus avantageux, pour préparer les cristaux prismatiques

$$C^{24}H^{40}O^{5}.H^{2}O,$$

dissoudre l'acide cholalique dans l'acide acétique cristallisable et ajouter ensuite de l'eau à la liqueur, jusqu'à formation d'un trouble ersistant.

La solution de l'acide cholalique dans l'alcool absolu fournit par éva- oration des croûtes cristallines anhydres.

L'acide cholalique est incolore, insoluble dans l'eau, soluble dans alcool, peu soluble dans l'éther.

Ses solutions dévient à droite le plan de la lumière polarisée.

Pour l'acide octaédrique $C^{24}H^{40}O^{5}.C^{2}H^{6}O$ $(\alpha)_D = +50^{\circ}$.
— — anhydre. . $C^{24}H^{40}O^{5}$ $(\alpha)_D = +35^{\circ}$.
— le sel de soude en solution alcoolique $(\alpha)_D = +31^{\circ},4$.

L'acide cholalique a été extrait à faibles doses de l'intestin et des excréments ; il dérive évidemment d'un dédoublement des acides biliaires, surtout de l'acide taurocholique, sous l'influence des ferments figurés ou non figurés qui abondent dans le canal digestif.

Pour le préparer, on chauffe pendant longtemps, cinq à six jours, e la bile étendue de 10 à 20 fois son volume d'eau avec 5 parties 'eau de baryte saturée à chaud, dans un ballon ou dans une chaudière ommuniquant avec un reflux. Le produit de la réaction, débar- ssé ou non de l'excès de baryte par un courant d'acide carbonique, t filtré et sursaturé par l'acide chlorhydrique, après addition d'un peu éther.

Le précipité qui se forme est d'abord résineux et amorphe, mais la ésence de l'éther provoque au bout de quelque temps sa cristal- ation. Les cristaux sont exprimés et dissous dans l'alcool ; à la lution alcoolique on ajoute peu à peu assez d'eau pour former un ouble permanent. L'acide se dépose au bout d'un certain temps en traèdres.

Au lieu de bile on peut faire usage d'acide glycocholique purifié. On

1. Latschinoff donne aux cristaux prismatiques la formule $C^{24}H^{40}O^{5}\,1,5\,H^{2}O$; mais, comme les a obtenus en additionnant d'eau une solution alcoolique, il est probable que ces cristaux tenaient un peu d'alcool combiné.

chauffe à l'ébullition pendant vingt heures un mélange de 30 grammes d'acide, 200 grammes d'hydrate de baryte et d'eau en quantité suffisante, en faisant refluer l'eau condensée dans un réfrigérant ascendant. On filtre le liquide bouillant et, après refroidissement, on y verse de l'acide chlorhydrique. L'acide cholalique se sépare sous la forme d'un précipité sablonneux, qu'on purifie aisément par recristallisation dans l'alcool. Le rendement en acide pur est d'environ 80 pour 100 du rendement théorique.

La bile de bœuf pourrie peut également être utilisée, pourvu que la putréfaction n'ait pas été trop prolongée. On précipite par l'acide acétique ; le précipité est redissous dans une lessive alcaline qu'on reprécipite une seconde fois, finalement on ajoute de l'éther à la solution alcoolique du précipité. On obtient ainsi de l'acide cholalique très pur, mais les rendements sont peu satisfaisants.

Si la putréfaction de la bile a été poussée trop loin, on ne trouve plus d'acide cholalique ; celui-ci est remplacé par l'acide cholaléique, dont nous parlerons un peu plus loin.

L'acide cholalique donne avec l'acide sulfurique et le sucre la réaction de Pettenkofer, propriété qu'il communique à ses combinaisons avec la taurine et avec le glycocolle.

Chauffé entre 190 et 200° ou maintenu en ébullition prolongée avec l'acide chlorhydrique il perd 2 molécules d'eau et se change en dyslysine.

1 partie d'acide cholalique octaédrique (du système quadrangulaire) se dissout dans 4000 parties d'eau froide dans 750 parties d'eau bouillante, et dans 27 parties d'éther.

1000 parties d'alcool à 70 pour 100 dissolvent 48 parties d'acide anhydre.

1 partie d'acide cholalique se dissout dans 15000 parties de sulfure de carbone froid et dans 5000 parties de sulfure de carbone bouillant.

L'acide cholalique est monobasique ; ses sels ont pour formule générale $C^{24}H^{39}MO^{5}$. Le cholalate de baryte $C^{24}H^{39}baO^{5}ba = 1/2\,Ba$ cristallise ; il est soluble dans 30 parties d'eau froide et dans 23 parties d'eau bouillante. L'acide carbonique dirigé dans sa solution aqueuse précipite du carbonate de baryte et met de l'acide cholalique en liberté. Les cholalates alcalins sont solubles.

Pour préparer l'éther cholalique, on dissout 20 parties d'acide cholalique dans 240 parties d'alcool froid à 90 pour 100. Le liquide est saturé d'acide chlorhydrique, en évitant toute élévation de température. On mélange le produit à son volume d'alcool et on verse le tout en filet mince dans un volume d'eau dix fois plus grand. Au bout de quelques heures, le liquide trouble laisse déposer de longues houppes d'aiguilles

ı recueille les cristaux et on les purifie en les redissolvant dans l'al-
ol et en précipitant de nouveau par l'eau.

L'éther cholalique $C^{24}H^{39}(C^2H^5)O^5$ chauffé pendant six jours en vase
os, à 130°, avec de l'alcool saturé d'ammoniaque se change en amide
olaliquo. Le contenu des tubes est étendu de 9 volumes d'eau, porté
l'ébullition et filtré; l'amide se sépare par refroidissement en aiguilles
yeuses, hygroscopiques, très solubles dans l'alcool, moins solubles
ıns l'éther, peu solubles dans l'eau, même à l'ébullition. Séchée à
15° dans un courant d'hydrogène, elle fond à 130°.

L'éther éthylcholalique cristallise en aiguilles fusibles entre 140 et
50°.

On obtient de même l'éther méthylcholalique par l'action de l'acide
ılorhydrique sur une solution de l'acide dans l'alcool méthylique et en
ersant le produit dans l'eau.

Il cristallise en aiguilles dans l'alcool méthylique étendu, en prismes
ıns l'alcool méthylique concentré; il retient dans ce cas 1 molécule
alcool, $C^{24}H^{39}(CH^3)O^5 + CH^4O$, et fond à 110°, tandis qu'exempt
alcool méthylique il fond à 147°.

Schotten avait annoncé que l'anhydride acétique ne donne pas de
érivé acétylé avec l'acide cholalique; il en concluait que ce dernier ne
enferme pas de fonctions alcooliques. De plus, par l'action du potassium
ır une solution benzinique de l'éther éthylcholalique on n'obtient pas
e sel basique, le potassium prenant simplement la place de l'éthyle.

Mylius a cependant réussi à former des dérivés mono et biacétylés.

Si dans une solution d'acide cholalique dans l'acide acétique cristal-
ıable on dirige de l'acide chlorhydrique jusqu'à saturation et si on
isse reposer quelque temps, l'addition d'eau précipite le dérivé mono-
étylé $C^{24}H^{39}(C^2H^3O)O^5$. Le dérivé diacétylé s'obtient en laissant l'acide
ıolalique pendant plusieurs heures en contact avec l'anhydride acé-
que (2 fois son poids) et en traitant ensuite par l'eau chaude. Le
sidu insoluble est dissous dans l'ammoniaque faible et précipité
r le chlorure de baryum. On déplace l'acide du sel barytique au
oyen de l'acide chlorhydrique, on redissout dans l'ammoniaque et on
précipite par l'acide chlorhydrique. Ainsi obtenu, le dérivé diacétylé
présente sous forme de flocons blancs, devenant cristallins lorsqu'on
chauffe à 70° au sein de l'eau mère où ils se sont formés; il est très
uble dans l'alcool, l'éther, la benzine; insoluble dans l'eau, d'une
eur amère; son sel barytique est insoluble. L'ébullition avec les les-
es alcalines le dédouble en acétate et en cholalate.

D'après ces résultats, l'acide cholalique renfermerait un groupe d'a-
e CO^2H et deux groupes alcooliques.

oumis à la distillation sèche, l'acide cholalique perd de l'eau; en

même temps il distille un liquide épais, jaune-brun, doué d'une fluorescence verte. Ce liquide, rectifié sous une pression de 80 millimètres, passe entre 270 et 360°.

Sa composition brute répond à la formule

$$C^{48}H^{66}O^{3} = 2C^{24}H^{40}O^{3} - 7H^{2}O.$$

Cet anhydride ne reproduit plus l'acide initial par ébullition avec la potasse alcoolique ou par l'action d'une lessive concentrée, à 150°.

Les cholalates de baryte ou de chaux chauffés avec de l'hydrate de chaux ou de l'hydrate de baryte fournissent une huile jaunâtre, plus légère que l'eau, commençant à bouillir au-dessous de 100° et passant jusqu'à 280°; son odeur rappelle celle de l'essence de térébenthine. Le produit distillé offre la réaction de Pettenkofer.

Ces diverses réactions ne fournissent pas d'indications bien précises sur la constitution de l'acide cholalique.

On a cherché à en obtenir en étudiant les produits d'oxydation. Les travaux sur cette question sont nombreux, quelquefois contradictoires. Avant de chercher à en dégager les données qui semblent établies jusqu'ici, nous parlerons de certains acides voisins de l'acide cholalique que l'on a rencontrés parmi les produits de la décomposition des acides biliaires par les alcalis ou par la putréfaction.

1° Suivant Mylius, après une putréfaction prolongée de la bile de bœuf on n'obtient plus d'acide cholalique en proportions sensibles, bien que les acides précipités par l'acide acétique aient un aspect cristallin. Par des cristallisations répétées dans l'acide acétique et dans l'alcool avec addition d'éther on a pu isoler un acide déjà indiqué par Latschinoff et décrit sous le nom d'acide *cholaléique*, ainsi qu'un autre acide cristallisant en aiguilles groupées en rayons, fondant à 160-170°, qui se distingue de l'acide cholaléique par sa grande solubilité dans l'alcool. Ses sels alcalins ont une saveur franchement amère et sont assez solubles. Il renferme 1 atome d'oxygène de moins que l'acide cholalique. Mylius lui donne le nom d'acide *désoxycholalique*. Il suppose qu'il prend naissance aux dépens de l'acide cholalique par l'action réductrice des ferments de putréfaction.

2° Suivant Latschinoff, l'acide cholalique obtenu par saponification de la bile ne serait pas un principe immédiat, mais un mélange de l'acide cholalique type ou ordinaire décrit plus haut avec un second acide qui se distinguerait du précédent par une plus grande solubilité de son sel barytique.

En fractionnant une grande quantité de cholalate brut de baryte, Latschinoff a pu isoler un sel dont la solution alcoolique chaude se

prenait entièrement en un magma cristallin par le refroidissement. L'acide séparé de ce sel cristallise en fines aiguilles plates, groupées en houppes, fusibles entre 185 et 190° et ne brunissant pas encore à 225°. Par concentration de l'eau mère alcoolique on obtient des cristaux du système quadratique, terminés par des pyramides aiguës, réunis sous forme de lames. Ces derniers cristaux sont hydratés, se ramollissent à 125° et fondent entre 135 et 140°, en perdant de l'eau.

Latschinoff traduit le résultat de ses analyses par les formules:

Pour l'acide anhydre $C^{25}H^{42}O^{4}$;

Pour les cristaux hydratés $C^{25}H^{42}O^{4} + 1,5H^{2}O$.

Le sel barytique contient 3 molécules d'eau, dont une est éliminable dans une atmosphère sèche, à la température ordinaire.

L'acide cholalique normal serait 10 fois plus abondant que cet acide, qui a reçu le nom d'acide *cholaléique* ou *choléique*[1].

3° Bayer a dans ces derniers temps isolé de la bile humaine saponifiée par la baryte un acide cholalique qu'il considère comme distinct de celui de la bile de bœuf. Sa composition centésimale serait représentée par la formule $C^{18}H^{28}O^{4}$.

L'existence de cet acide cholalique spécial à la bile humaine, de cet acide anthropocholalique, conduirait à faire admettre celle des acides biliaires anthropoglycocholique ou anthropotaurocholique, particuliers à la bile de l'homme.

La bile humaine est soumise à une ébullition prolongée avec l'hydrate de baryte en excès; au bout de deux heures le dédoublement est terminé, mais il convient de prolonger l'action pour éliminer plus facilement les matières colorantes.

L'excès de baryte est précipité par l'acide carbonique; le liquide filtré et l'eau de lavage sont concentrés. Il se sépare un sel barytique sous forme de minces lamelles incolores à éclat soyeux, qui au microscope offrent les caractères optiques des cristaux biréfringents à un axe. Ce sel est très peu soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau chaude et peu soluble dans l'alcool. Il se rapproche par ses caractères de solubilité de l'hyocholalate de baryte. Sa composition est représentée par la formule $C^{18}H^{27}ba\,O^{4}$ ($ba = 1/2\,Ba$). Pour isoler l'acide, on décompose le sel barytique par l'acide chlorhydrique; le précipité recueilli sur filtre est lavé à l'eau, séché et dissous dans l'éther. Sa solution éthérée concentrée est additionnée d'un grand excès d'éther de pétrole qui pré-

1. Latschinoff donne à l'acide cholalique normal tétraédrique la formule

$$C^{24}H^{40}O^{5} + 2,5\,H^{2}O$$

et à l'acide prismatique la formule

$$C^{24}H^{40}O^{5} + 1,5\,H^{2}O.$$

cipite l'acide en masse cristalline. Il se présente sous forme de prismes isolés, à 4 ou à 6 pans coupés obliquement, ou sous forme d'aiguilles fines, groupées en houppes. Il est peu soluble dans l'éther, assez soluble dans le chloroforme. Les cristaux séchés au-dessus de l'acide sulfurique perdent 2 molécules d'eau de cristallisation lorsqu'on les chauffe à 130°; à 145° on élimine 3 molécules d'eau et l'on obtient l'anthropodyslysine $C^{48}H^{38}O^{5}$.

Schotten, qui a repris la question de l'existence d'un acide anthropobiliaire soulevée par Hammarsten et Bayer, arrive à d'autres conclusions.

La bile est mélangée à de l'alcool et filtrée. Le liquide correspondant à environ 50 vésicules a été chauffé pendant vingt-quatre heures dans une marmite de Papin avec 300 grammes d'hydrate de baryte cristallisé et 8 litres d'eau qu'on renouvelle de six en six heures. Le liquide a été ensuite étendu à 10 ou 12 litres, précipité à chaud par un courant d'acide carbonique; on filtre et on sépare l'acide par addition d'acide chlorhydrique. Après lavage on reforme le sel barytique, que l'on amène à cristallisation sous forme de lamelles brillantes ou d'aiguilles, dont l'analyse conduirait à la formule de Bayer $C^{48}H^{37}BaO^{5}$. Mais ce sel ainsi préparé n'est pas pur; il contient du carbonate de baryte. En faisant recristalliser dans l'eau, redissoudre dans l'alcool et précipiter par addition d'eau, on arrive à un produit offrant la composition du cholalate de baryte normal $C^{48}H^{39}baO^{5}$.

Il s'en distingue cependant en ce qu'au lieu de cristalliser avec 3,5 molécules d'eau comme le cholalate ordinaire, il n'en retient que 2,5. De plus il est moins soluble que lui dans l'eau et exige 450 à 630 parties d'eau. L'analyse donne aussi 0,8 pour 100 de carbone de trop. La composition du sel magnésien répond à la formule $C^{48}H^{39}MgO^{5}.1,5H^{2}O$; ce sel est de plus très peu soluble et exige 1000 parties d'eau, tandis que le cholalate ordinaire de magnésie se dissout facilement.

Le sel d'argent et l'acide amorphe séparé par l'acide chlorhydrique offrent la composition du cholalate d'argent et de l'acide cholalique, toujours avec un léger excès de carbone. Si l'on décompose le sel barytique par une solution chaude de carbonate de potasse, et qu'on ajoute de l'éther, puis de l'acide chlorhydrique et qu'on laisse reposer en vase fermé, il se sépare de la solution éthérée, après plusieurs mois, des lames rhombiques qui, recristallisées deux fois dans l'alcool, prennent la forme octaédrique. La composition, le point de fusion (194°) et la forme des cristaux démontrent donc l'entière identité de cet acide avec l'acide normal de bile de bœuf. L'excès de carbone trouvé dans les analyses tient probablement à la présence d'un acide plus riche en carbone et en hydrogène, peut-être à celle de l'acide cholaléique de Latschinoff. De fait, Schotten a obtenu une fois, en faisant bouillir avec de l'alcool le

i-disant anthropocholalate de baryte brut et en précipitant par l'eau, un l offrant la composition représentée par la formule $C^{25}H^{41}baO^{4}$. C'est la présence de ce second acide que Schotten attribue le peu de solubilité des sels de baryte et de magnésie. Quoi qu'il en soit, ces expériences rendent peu probables les indications antérieures fournies par ammarsten et Bayer, et provisoirement on doit rayer l'acide anthropocholique de la liste des principes immédiats.

Restent les deux acides (cholalique et cholaléique), circonstance ont il faut tenir compte lorsqu'on soumet à l'oxydation l'acide cholique brut. Leur présence simultanée en proportions variables est ne des causes qui ont influé sur le désaccord des résultats obtenus.

D'après les travaux les plus récents de Latschinoff, Clève, Hammarsten, nous pouvons donner les indications suivantes, qui paraissent éfinitivement établies :

1° Si l'on ajoute une solution d'acide chromique dans l'acide cristallisable, à 10 pour 100, à une solution également acétique et à 10 pour 00 d'acide cholalique, en employant $0^{gr},9$ d'acide chromique pour gramme d'acide cholalique, il se produit une élévation de température ouvant atteindre 40 à 50°. On ajoute au liquide plusieurs fois son olume d'eau, addition qui donne lieu à la séparation de fines aiguilles roupées en rosettes, constituées par un nouvel acide. On purifie celui-ci n le dissolvant à chaud dans une lessive de soude caustique, filtrant our séparer l'oxyde de chrome, précipitant par l'acide acétique et finament en cristallisant dans l'alcool ou dans l'eau bouillante. Le nouveau produit se dissout dans 3000 parties d'eau à 15° et mieux à chaud; se sépare par refroidissement en aiguilles fines et anhydres ; il est peu oluble dans l'alcool froid, plus soluble à chaud et se dépose également e ses solutions alcooliques en aiguilles anhydres. Il dévie à droite le lan de la lumière polarisée ; sa saveur est fortement amère, avec arrière-oût sucré. Il donne avec le sucre et l'acide sulfurique la réaction de ettenkofer. L'acide sulfurique concentré le dissout en fournissant une queur jaune-orangé, très peu fluorescente.

Hammarsten représente la composition de cet acide par la formule $^{25}H^{36}O^{5}$ et lui donne le nom d'acide *déshydrocholalique*. Comme il rait difficile, avec cette formule, de se rendre compte de la formation nouvel acide aux dépens de l'acide cholalique $C^{24}H^{40}O^{5}$, à moins de pposer un dédoublement suivi de condensation, phénomène peu proble vu les rendements assez forts en acide déshydrocholalique (60 à pour 100), Hammarsten propose d'adopter pour l'acide cholalique formule admise par Latschinoff $C^{25}H^{40}O^{5} + 1/4 H^{2}O$). Mais Mylius t observer que les analyses de l'acide déshydrocholalique s'accordent ut aussi bien avec la formule $C^{24}H^{34}O^{3}$; il dériverait alors de l'acide

cholalique par élimination de 6 atomes d'hydrogène :

$$C^{24}H^{40}O^{5} + 3O = 3H^{2}O + C^{24}H^{34}O^{5}.$$

Cette interprétation nous semble la plus rationnelle.

L'acide déshydrocholalique est monobasique ; ses sels cristallisent aisément.

Les sels alcalins dissous dans l'alcool donnent par addition d'éther une séparation de cristaux rappelant ceux de la bile cristallisée de Plattner,

Les sels de chaux et de baryte sont moins solubles dans l'eau à chaud qu'à froid. Pour le sel de soude dissous dans l'eau on a trouvé

$$(\alpha)_{D} = +27^{\circ},64.$$

Le sel de plomb chauffé en tubes scellés avec les iodures de méthyle et d'éthyle donne les éthers, qui cristallisent facilement en aiguilles insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool.

L'acide cholaléique oxydé de la même manière que l'acide cholalique, en employant $0^{gr},7$ d'acide chromique pour 1 gramme d'acide cholaléique, fournit l'acide déshydrocholaléique $C^{25}H^{38}O^{4}$. On a donc

$$\underset{\text{Acide cholaléique}}{C^{25}H^{42}O^{4}} + O^{2} = 2H^{2}O + \underset{\text{Acide déshydrocholaléique}}{C^{25}H^{38}O^{4}}.$$

L'acide déshydrocholaléique se présente sous forme de lamelles irrégulières, à éclat gras, fusibles à 182-183°. Il est un peu moins soluble dans l'eau et l'alcool que le premier ; le rendement est de 60 à 70 pour 100.

Par l'oxydation de l'acide cholalique brut (mélange des acides cholalique vrai et cholaléique) au moyen du mélange oxydant de bichromate de potasse et d'acide sulfurique, on a obtenu deux acides distincts, les acides cholanique et bilianique. D'après les dernières recherches de Latschinoff, l'acide bilianique dériverait de l'acide cholalique vrai et l'acide cholanique serait produit par oxydation de l'acide cholaléique. On peut admettre que dans cette oxydation, plus énergique que la première, il se forme aussi comme termes de passage les acides déshydrocholalique et déshydrocholaléique, qui subiraient ensuite une transformation ultérieure. De fait on a constaté que l'acide déshydrocholalique donne par oxydation avec le mélange chromique de l'acide bilianique, tandis que l'acide déshydrocholaléique se change en acide cholanique.

Clève avait donné à l'acide bilianique découvert par lui la formule $C^{25}H^{36}O^{6}$; Latschinoff adopta la formule $C^{25}H^{36}O^{8}.1/4H^{2}O$; d'après Mylius, il est plus naturel de lui donner la formule $C^{24}H^{34}O^{6}$, qui cadre

aussi avec les analyses[1] et qui rend beaucoup plus simplement compte de son mode de formation aux dépens de l'acide cholalique $C^{24}H^{40}O^5$ et de l'acide déshydrocholalique $C^{24}H^{36}O^5$. On aurait

$$C^{24}H^{34}O^5 + O^3 = C^{24}H^{34}O^8.$$

L'acide bilianique se forme aussi par oxydation à froid du cholalate de soude pur avec une solution étendue de permanganate de potasse (1 partie d'acide emploie 2 parties de permanganate).

On mélange 50 grammes d'acide cholalique, 200 grammes de bichromate de potasse, 300 grammes d'acide sulfurique concentré que l'on étend préalablement avec 800 grammes d'eau. La température s'élève spontanément vers 100°. On chauffe encore un peu pour terminer la réaction et on recueille le précipité sur un entonnoir garni de coton de verre qui retient l'acide bilianique formé.

L'acide brut obtenu ainsi est purifié par solution dans une lessive chaude de soude; on filtre et après refroidissement on précipite par l'acide chlorhydrique; le précipité est transformé en sel barytique, produit au moyen duquel on prépare l'éther éthylique dont la saponification fournit l'acide pur, en cristaux incolores, à éclat adamantin.

L'acide bilianique est très peu soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau bouillante, très soluble dans l'alcool et dans l'acide acétique. Il se sépare de ses dissolvants soit en cristaux brillants du système rhombique, soit en boules ou en écailles.

L'analyse de ces cristaux conduit à la formule $C^{50}H^{70}O^{17}.4H^2O$, qui serait celle d'un anhydride de l'acide bilianique tribasique $C^{25}H^{36}O^9$, dont les sels neutres seraient

$$C^{25}H^{33}M^3O^9.$$

Les formules des sels de plomb et de baryte sont

$$C^{50}H^{66}Ba^3O^{18}.H^2O \quad \text{et} \quad C^{50}H^{66}Pb^3O^{18}.$$

On a aussi préparé un sel barytique acide et les éthers di et triéthyliques. Il dévie à droite le plan de la lumière polarisée

$$(\alpha)_D = +47^\circ,4.$$

Dans l'oxydation de l'acide cholalique par le permanganate, il se forme, en même temps que l'acide bilianique, de l'acide oxalique et un

1. La formule proposée par Mylius donne 1 pour 100 plus de carbone que celle de Clève; mais ces différences peuvent tenir à de légères impuretés.

acide amorphe, soluble dans l'eau et dans l'alcool, dont le sel d'argent aurait pour formule $C^{25}H^{37}Az^{3}O^{12}$.

Tappeiner avait annoncé que l'acide cholalique brut oxydé par le mélange chromique fournit, outre l'acide cholanique et l'acide bilianique, des acides gras solides, parmi lesquels on a pu caractériser l'acide stéarique. Ce fait, qui aurait eu un haut intérêt en rattachant l'acide cholalique à la série des acides gras, n'a pas été confirmé.

L'acide cholalique pur et exempt de corps gras ne fournit pas trace d'acides gras.

Si l'on adopte pour l'acide cholalique la formule de Strecker $C^{24}H^{40}O^{5}$, il est nécessaire de représenter l'acide bilianique par $C^{24}H^{36}O^{8}$.

Si l'on donne au contraire à l'acide cholalique la formule proposée par Latschinoff $C^{25}H^{40}O^{5} + 1/4H^{2}O$, les phénomènes d'oxydation s'expliqueraient par les équations

$$C^{25}H^{40}O^{5} + 2O = 2H^{2}O + C^{25}H^{36}O^{5},$$
$$C^{25}H^{36}O^{5} + O^{3} = C^{25}H^{36}O^{8}.$$

Dans toutes ces formules il faut ajouter $1/4H^{2}O$, qui n'y figurerait pas à titre d'eau de cristallisation, mais comme eau de constitution.

En oxydant dans les mêmes conditions l'acide cholaléique (permanganate ou mélange chromique), on obtient l'acide cholanique, que l'on purifie en le transformant en éther diéthylique ; celui-ci est saponifié par la baryte. Suivant Clève, l'acide cholanique aurait pour formule $C^{25}H^{38}O^{7}$. Latschinoff, qui l'a préparé avec l'acide cholaléique pur, le représente au contraire par la formule $C^{25}H^{38}O^{7}.1/4H^{2}O$. Le sel barytique neutre serait $C^{25}H^{35}Ba^{3}O^{7}.1/4H^{2}O + 6H^{2}O$. On a également préparé : un sel acide à 1 équivalent de baryte et un sel acide à 2 équivalents de baryte ; les éthers diméthyl et diéthylcholaniques ; les éthers monoéthyl et monométhylcolaniques, ainsi que les éthers neutres.

Sa formation aux dépens de l'acide cholaléique s'expliquerait par perte de 4 atomes d'hydrogène et fixation de 3 atomes d'oxygène :

$$C^{25}H^{42}O^{4} + O^{3} = C^{25}H^{38}O^{4},$$
$$C^{25}H^{38}O^{4} + O^{3} = C^{25}H^{38}O^{7}.$$

L'acide cholanique brut obtenu par oxydation de l'acide cholaléique renferme 7 à 8 pour 100 d'un autre acide, acide isocholanique, qui se sépare grâce à la faible solubilité de son sel barytique. On le purifie en le transformant en sel acide de potasse, puis en sel d'argent au moyen duquel on prépare l'éther méthylique que l'on saponifie. L'acide précipité a une composition représentée par la formule $C^{25}H^{38}O^{7}$. Il se dis-

angue de l'acide cholanique par $1/4 H^2O$ en moins et peut par conséquent être envisagé comme un isomère de cet acide.

L'acide isocholanique cristallisé dans l'eau se présente sous forme d'écailles nacrées fusibles à 239°. Il dévie à droite : $(\alpha)_D = +73°,3$. Il donne un sel de potasse acide caractéristique et difficilement soluble. Son sel de baryte est peu soluble dans l'eau chaude et dans l'eau froide et n'est pas précipité par un courant d'acide carbonique, tandis que le cholanate de baryte fournit un abondant précipité de sel acide.

L'acide bilianique brut fournit par le même procédé de purification un isomère cristallisable dans l'alcool en aiguilles plates, fusibles de 234 à 237°.

L'acide isocholanique est en général plus soluble dans les dissolvants que son isomère, comme le montre le tableau suivant :

1 *partie d'acide se dissout dans :*

	Acide cholanique.	Acide isocholanique.
Eau	10 693	4 500
Éther absolu	3 726	550
Alcool à 94 pour 100	3 726	11,0
Alcool absolu	39	11,0

L'acide cholanique cristallise de ses solutions alcooliques en aiguilles cristallines. Il dévie à droite le plan de la lumière polarisée et supporte sans s'altérer une température de 250°. L'acide sulfurique le dissout ; l'eau le reprécipite intact. L'acide chlorhydrique bouillant ne le modifie pas ; il ne donne pas la réaction de Pettenkofer. L'acide nitrique à chaud le convertit en acide cholaïdanique.

Selon Clève, l'acide cholalique pur, oxydé par l'acide nitrique chaud jusqu'à ce que la masse jaune demi-fluide ait pris une consistance solide, fournit de l'acide oxalique et de l'acide cholestérique, qui restent en solution après addition d'eau ; le résidu insoluble contient en mélange les acides cholanique, cholaïdanique et pseudocholaïdanique. On traite cette masse par l'acide acétique froid, qui dissout des produits jaunes et visqueux. Le résidu cristallin est dissous dans l'acide acétique bouillant ; la solution dépose par refroidissement une poudre cristalline, qui, purifiée par cristallisations répétées dans l'acide acétique, offre la composition et les caractères de l'acide cholanique. L'eau mère acétique additionnée d'eau fournit un précipité abondant ; celui-ci traité par l'eau bouillante se partage en deux fractions, l'une assez soluble et l'autre insoluble. La solution aqueuse bouillante dépose par refroidissement des flocons volumineux formés de fines aiguilles d'acide cholaïdanique, que l'on purifie par cristallisations répétées dans l'eau bouillante. La partie insoluble renferme l'acide pseudocholaïdanique ;

on le purifie par cristallisations répétées dans l'acide acétique cristallisable. L'acide pseudocholaïdanique est moins soluble que l'acide cholaïdanique; il se forme aussi par oxydation nitrique de l'acide cholanique.

Clève donne à l'acide cholaïdanique la formule $C^{17}H^{26}O^{7}$; ce serait un acide tribasique; l'acide pseudocholaïdanique serait $C^{16}H^{24}O^{7}$.

Latschinoff fait remarquer que l'acide pseudocholaïdanique de Clève correspond exactement par sa composition et ses propriétés à l'acide cholaïdanique décrit il y a longtemps par Redtenbacher. Il donne à ces corps d'autres formules. D'après lui, l'acide cholaïdanique peu soluble (pseudo de Clève) obtenu par oxydation de l'acide cholanique avec 30 parties d'acide nitrique d'une densité de 1,28, jusqu'à dissolution complète, forme 53 pour 100 de la masse totale. Purifié par précipitations répétées par l'alcool de la solution aqueuse du sel barytique, il donne des nombres répondant à la formule $C^{25}H^{38}O^{11}$. Ses sels seraient représentés par la formule type $C^{25}H^{33}M^{5}O^{11}$. L'éther neutre préparé avec le sel d'argent et l'iodure d'éthyle ne cristallise pas; il perd par ébullition avec une solution de carbonate de soude la moitié de ses groupes éthyliques, en donnant l'acide éthylé

$$C^{50}H^{71}(C^{2}H^{5})^{5}O^{22}.$$

L'acide pseudocholaïdanique (cholaïdanique de Clève), qui forme 28 pour 100 de la masse oxydée, est purifié par transformation en sel de plomb, que l'on chauffe avec de l'iodure d'éthyle. L'acide éthylpseudocholaïdanique, qui cristallise aisément, est saponifié par la baryte; le sel barytique est converti en sel de plomb et celui-ci est décomposé par l'hydrogène sulfuré. L'acide se dissout facilement dans l'alcool étendu et bouillant et cristallise en croûtes formées de petites boules. Sa composition serait représentée par la formule $C^{25}H^{36}O^{10}.1/4H^{2}O$. Ce serait donc un anhydride (lactide) de l'acide cholaïdanique $C^{25}H^{38}O^{11}-H^{2}O$. L'acide éthylpseudocholaïdanique cristallise en aiguilles fusibles à 245-247° et donne un sel barytique cristallisable,

$$C^{25}H^{32}(C^{2}H^{5})^{2}Ba_{''}O^{10}.H^{2}O.$$

L'acide déshydrocholalique renferme des groupes aldéhydiques ou acétoniques, car il est susceptible de s'unir à l'hydroxylamine, à la phénylhydrazine et au phénylmercaptan.

Si à une solution de déshydrocholalate de soude on ajoute du chlorhydrate d'hydroxylamine et assez de soude pour redissoudre l'acide précipité et si on laisse un jour en [illegible] [illegible]oit se déposer des cristaux

trialdoxime déshydrocholalique :

$$(C^{24}H^{34}O^{2})O^{3} + 3(AzH^{2}OH) = 3H^{2}O + (C^{24}H^{34}O^{2})(AzOH)^{3}.$$

L'oxydation ultérieure de l'acide déshydrocholalique fournissant aux ens d'un acide monobasique un acide tribasique, l'acide biliaue, on peut admettre dans l'acide déshydrocholalique l'existence de groupes aldéhydiques et de 1 groupe acétonique, et comme les roupes aldéhydiques dérivent de 2 groupes d'alcool primaire conu dans l'acide cholalique, on a les formules de structure suivantes :

Acide cholalique $C^{21}H^{32}(OH \diagup \begin{matrix} CO^{2}H \\ (CH^{2}.OH)^{2} \end{matrix}$;

Acide déshydrocholalique $C^{21}H^{31}O \diagup \begin{matrix} CO^{2}H \\ (COH)^{2} \end{matrix}$;

Acide désoxycholalique $C^{21}H^{33} \diagup \begin{matrix} CO^{2}H \\ (CH^{2}.OH)^{2} \end{matrix}$;

Acide bilianique $C^{21}H^{31}O^{2} \equiv (CO^{2}H)^{3}$.

Acide hyoglycocholique. — Cet acide, particulier à la bile de porc, ouvert par Gundelach et Strecker, est résineux et amorphe, incolore, oluble dans l'eau, peu soluble dans l'éther, très soluble dans l'al- l et de saveur amère. Il a un faible pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D = +2^{\circ}$. solution alcoolique rougit le tournesol. Pour le préparer, on décolore bile de porc par le noir animal et on ajoute du sulfate de soude. Le ôt d'hyocholate de soude est lavé avec une solution saturée de sul- de soude, redissous dans l'eau et décomposé par l'acide chlorhyque. On purifie en dissolvant dans l'alcool et en ajoutant peu à peu l'eau jusqu'à formation d'un trouble persistant.

Acide taurohyocholique. $C^{27}H^{45}AzSO^{6}$. — Il n'existe qu'en très tes quantités dans la bile de porc et n'a pu être isolé à l'état pur. existence est établie par la présence de la taurine parmi les pros du dédoublement des acides biliaires du porc, sous l'influence des lis ou des acides étendus et bouillants.

Acide hyocholalique, $C^{25}H^{40}O^{4}$. — C'est le produit du dédoublement acides biliaires du porc. Il cristallise difficilement en petits mame- . Insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther. Ses alcalins sont solubles dans l'eau, mais ils se précipitent par addi- à la liqueur de sels neutres alcalins. Par ébullition avec de l'acide rhydrique il perd 1 molécule d'eau et se change en un anhydride, odyslysine, $C^{25}H^{38}O^{3}$.

Acide chénotaurocholique, $C^{29}H^{45}AzSO^{6}$. — Il a été extrait de la d'oie, où il se trouve à l'état de sel de soude. Masse amorphe, solu- dans l'eau et dans l'alcool.

Pour le préparer, on mélange la bile d'oie avec de l'alcool absolu; on filtre pour séparer la mucine et la matière colorante précipitée. Si l'on ajoute de l'éther au liquide filtré, il se dépose une masse emplastique, formée des sels de soude des acides biliaires. Celle-ci est lavée avec une solution de sulfate de soude, séchée et traitée par l'alcool absolu, qui s'empare du chénotaurocholate de soude, qu'une addition d'éther sépare à l'état presque pur, en cristaux déliquescents. On redissout dans l'eau, on précipite par le sous-acétate de plomb et on décompose par l'hydrogène sulfuré le dépôt lavé et délayé dans l'alcool. La solution alcoolique filtrée est distillée et le résidu est séché.

L'acide chénotaurocholique donne la réaction de Pettenkofer. Par l'ébullition avec les alcalis ou avec les acides il se dédouble en taurine et en acide chénocholalique :

$$C^{29}H^{49}AzSO^{6} + H^{2}O = C^{27}H^{44}O^{4} + C^{2}H^{7}AzSO^{5}.$$

Acide chénocholalique, $C^{27}H^{44}O^{4}$. — Par une ébullition prolongée de l'acide précédent avec de l'hydrate de baryte on obtient un sel barytique insoluble, que l'on décompose par l'acide chlorhydrique.

L'acide libre est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther; il se sépare de ces solutions à l'état amorphe. Il paraît cependant susceptible de cristalliser lorsqu'on ajoute une quantité limitée d'eau à sa solution alcoolique. L'acide sulfurique et le sucre développent la coloration rouge pourpre de Pettenkofer.

Taurine et glycocolle. — La taurine $C^{2}H^{7}AzS^{2}O^{5}$ et le glycocolle $C^{2}H^{5}AzO^{2}$ accompagnent les acides cholalique, hyocholalique, chénocholalique et cholaléique dans la masse provenant du dédoublement des acides biliaires. L'un ou l'autre de ces deux corps domine plus ou moins, suivant la composition de la bile examinée.

Le glycocolle ou acide amidoacétique a été étudié ailleurs (voir *Acides amidés, Acide amidoacétique*).

La taurine cristallise en beaux prismes clinorhombiques, durs et craquant sous la dent. Elle est incolore, soluble dans 15,5 parties d'eau à 12°, plus soluble à chaud, presque insoluble dans l'alcool absolu.

Pour isoler la taurine et le glycocolle il vaut mieux dédoubler les acides biliaires par ébullition avec l'acide chlorhydrique, dans un ballon communiquant avec un reflux. Au bout de quelques heures, on sépare le dépôt d'acide cholalique et de son anhydride la dyslysine, qui sont insolubles. Le liquide filtré est évaporé au bain-marie à sec et le résidu est épuisé par l'alcool absolu bouillant, qui s'empare du chlorhydrate de glycocolle. La partie insoluble est traitée par l'eau et la solution est concentrée par évaporation lente. Il se sépare d'abord du sel

rin qu'on enlève. En ajoutant à l'eau mère 4 à 5 fois son volume lcool bouillant, on provoque la cristallisation de la taurine pendant refroidissement. Celle-ci est ensuite purifiée par cristallisations dans ıu.

Le chlorhydrate de glycocolle enlevé par l'alcool absolu est, après mination de l'alcool, dissous dans l'eau. On ajoute de l'acide sulfu-ue et du carbonate d'argent jusqu'à ce que l'on puisse constater dans liquide filtré la présence d'un sel d'argent soluble; on filtre pour ırer le chlorure d'argent; l'excès d'argent est éliminé par l'hydro-ıe sulfuré ou par une quantité exacte d'acide chlorhydrique; l'acide furique est enlevé par une proportion exacte de baryte; on filtre, on :olore par le noir lavé à l'acide et on concentre lentement à une uce chaleur; le glycocolle se sépare en croûtes cristallines dures et nsparentes.

La taurine se trouve toute formée dans les biles putréfiées. Dans ce ı, elle a pris naissance aux dépens des acides taurobiliaires sous l'in-ence des ferments de putréfaction. Elle a aussi été rencontrée dans les ıscles des mollusques, le tissu pulmonaire, le sang du requin, dans foie, la rate et les reins de la raie.

Sa constitution chimique, du reste fort simple, est nettement établie r la synthèse; elle est représentée par la formule de structure

$$\begin{array}{l} \text{Ꞓ}H^2 . AzH^2 \\ | \\ \text{Ꞓ}H^2 . S\Theta^3H \end{array}.$$

En distillant l'iséthionate de potassium avec du perchlorure de phos-ɔre, on a

$$^2H^4 \begin{cases} \Theta H \\ S\Theta^3K \end{cases} + 2PhCl^3 = \text{Ꞓ}^2H^4 \begin{cases} Cl \\ S\Theta^2Cl \end{cases} + ClH + ClK + 2PhCl^3\Theta.$$

.e chlorure ainsi formé donne sous l'influence de l'eau

$$\text{Ꞓ}^2H^4 \begin{cases} Cl \\ S\Theta^2Cl \end{cases} + H^2\Theta = ClH + \text{Ꞓ}^2H^4 \begin{cases} Cl \\ S\Theta^3H \end{cases};$$

n, l'acide chloréthylène-sulfureux chauffé avec de l'ammoniaque ne la taurine

$$\text{Ꞓ}^2H^4 \begin{cases} Cl \\ S\Theta^3H \end{cases} + AzH^3 = ClH + \text{Ꞓ}^2H^4 \begin{cases} AzH^2 \\ S\Theta^3H \end{cases}.$$

'ar des réactions analogues on a obtenu synthétiquement un isomère

de la taurine, l'isotaurine :

$$\begin{matrix} CH^3 \\ | \\ CH \end{matrix} \begin{matrix} \diagup AzH^2 \\ \diagdown SO^3H \end{matrix}.$$

La taurine s'unit aux oxydes métalliques pour donner des sels.

Les solutions aqueuses ne précipitent pas par les sels métalliques.

L'acide sulfurique concentré la dissout; l'acide azotique et l'eau régale ne l'attaquent pas, même à l'ébullition. Avec l'acide azoteux on la convertit en acide iséthionique :

$$C^2H^4 \begin{matrix} \diagup AzH^2 \\ \diagdown SO^3H \end{matrix} + AzO^2H = Az^2 + H^2O + C^2H^4 \begin{matrix} \diagup OH \\ \diagdown SO^3H \end{matrix}.$$

Administrée à l'intérieur, la taurine est éliminée par les urines sous la forme d'un composé sulfuré dont la composition est représentée par $C^3H^8Az^2SO^6$ (acide taurocarbonique ou iséthionurique).

Matières colorantes biliaires. — Les matières colorantes auxquelles la bile fraîche doit sa couleur jaune-brun ou jaune-verdâtre sont assez nombreuses. Les plus importantes sont : la bilirubine et la biliverdine. Ces deux pigments ont une composition assez voisine :

Bilirubine $C^{16}H^{18}Az^2O^3$,
Biliverdine $C^{16}H^{18}Az^2O^4$.

On a donc

$$\underset{\text{Bilirubine.}}{C^{16}H^{18}Az^2O^3} + O = \underset{\text{Biliverdine.}}{C^{16}H^{18}Az^2O^4}.$$

Cette relation est confirmée par l'expérience, car la bilirubine exposée en solution alcaline au contact de l'air fixe de l'oxygène et se change en biliverdine[1].

1. On admettait d'abord, d'après les expériences de Staedeler, que la transformation de la bilirubine en biliverdine était accompagnée d'une fixation simultanée d'eau et d'oxygène et représentée par l'équation

$$C^{16}H^{18}Az^2O^3 + H^2O + O = C^{16}H^{20}Az^2O^5.$$

Les analyses de Mylius ont prouvé que la véritable formule de la bilirudine est $C^{16}H^{18}Az^2O^4$.

	Trouvé par Mylius.	Calculé d'après la formule $C^{16}H^{18}Az^2O^4$.
Carbone.	63,82	63,58
Hydrogène.	5,80	5,96
Azote (par la méthode de Dumas).	9,55	9,26

La bilirubine précipitée par l'alcool est dissoute dans une solution étendue de carbonate de soude et la solution est abandonnée pendant plusieurs jours au contact de l'air. La liqueur est précipitée par l'acide chlorhydrique ; le précipité est lavé jusqu'à élimination de tout le chlore, séché, dissous dans l'alcool absolu ; le liquide est filtré et précipité par l'eau. Ainsi préparée, la bilirudine ne contient pas de cendres; on a de plus constaté que l'augmentation de poids lors

Le même phénomène se produit, d'après Maly, lorsqu'on ajoute avec précaution du bioxyde de plomb à une solution alcaline de bilirubine jusqu'à ce qu'une petite portion prélevée précipite en vert par un acide. En ajoutant alors de l'acide acétique en léger excès, on précipite une laque plombique de biliverdine, que l'on traite par l'alcool additionné d'acide sulfurique. Le liquide filtré est précipité par l'eau.

Bilirubine, $C^{16}H^{18}Az^2O^3$. — Elle se rencontre dans la bile de l'homme et des carnivores. En combinaison avec la chaux, elle forme une grande partie de la masse des calculs biliaires du bœuf. Elle a aussi été rencontrée dans certains kystes et dans l'urine ictérique.

Le meilleur procédé de préparation consiste à l'extraire des calculs biliaires [1]. Ceux-ci sont épuisés par l'éther après avoir été pulvérisés ; le résidu est bouilli avec de l'eau, puis avec de l'acide chlorhydrique dilué. La bilirubine restée insoluble et privée de chaux est reprise par le chloroforme bouillant ; on filtre et on distille le chloroforme ; le résidu est épuisé par l'alcool et par l'éther, qui enlèvent des principes étrangers et laissent la bilirubine insoluble. On la dissout dans le chloroforme et on ajoute de l'alcool ; la bilirubine se sépare sous la forme d'un précipité orangé.

Par l'évaporation lente de sa solution chloroformique, on l'obtient à l'état de cristaux tabulaires ou de prismes orthorhombiques de couleur orange. Elle est complètement insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool et dans l'éther, assez soluble dans le chloroforme, surtout à chaud, dans le sulfure de carbone, la benzine, l'alcool amylique et la glycérine. Les solutions sont jaunes ou jaune-brun et possèdent un pouvoir colorant très marqué. Les alcalis la dissolvent ; les acides la reprécipitent de ces solutions. Les sels métalliques et alcalino-terreux donnent des précipités (laques) avec les solutions alcalines de bilirubine. Ainsi, le chlorure de calcium ajouté à une solution ammoniacale de bilirubine fournit un précipité floconneux jaune, devenant vert foncé à éclat métallique par dessiccation et renfermant $(C^{16}H^{17}Az^2O^3)^2Ca_{//}$. Cette combinaison calcaire est insoluble dans tous les dissolvants.

de la transformation en biliverdine était de 4,3 pour 100 ; elle aurait été de 11,9 avec la réaction de Staedeler et avec celle de Mylius elle doit être théoriquement de 5,6 pour 100.

1. Les calculs biliaires de bœuf sont assez riches en bilirubine et renferment peu de cholestérine. Nous donnons comme exemple les résultats d'une analyse de Maly, d'un calcul biliaire de bœuf de grandes dimensions.

Il a trouvé pour 100 :

Principes biliaires solubles dans l'eau et sels solubles. . .	18,09
Matière grasse saponifiable, avec traces de cholestérine . .	5,28
Phosphates alcalino-terreux et terres alcalines combinées à la birilubine.	1,41
Bilirubine.	20,10 à 30,0
Résidu brun humique.	47,13

Les auteurs ne s'accordent pas sur la formule qu'il convient d'adopter pour le pigment. Celle que nous avons donnée a été proposée par Staedeler ; Maly adopte une formule double, $C^{32}H^{36}Az^4O^6$, et Thudicum représente sa composition par $C^9H^9AzO^2$.

L'acide sulfurique concentré dissout la bilirubine en brun ; l'eau précipite de cette solution des flocons vert foncé, solubles en beau violet dans l'alcool.

Si à une solution alcaline de bilirubine on ajoute de l'acide azotique moyennement concentré et contenant un peu de vapeurs nitreuses, il se développe une coloration verte, passant successivement au bleu, au violet, au rouge et au jaune. La réaction est encore sensible pour une dilution au quatre-vingt millième (Gmelin).

L'amalgame de sodium agissant sur une solution alcaline de bilirubine convertit celle-ci, par fixation d'hydrogène et d'eau, en hydrobilirubine $C^{32}H^{44}Az^4O^7$. L'hydrobilirubine est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme et les solutions alcalines ; elle paraît identique avec l'urobiline extraite de l'urine et se rencontre aussi dans les excréments.

Suivant les observations de Capranica, une solution chloroformique de bilirubine exposée à la lumière directe du soleil devient verte au bout de quelques minutes ; il se sépare une matière verte insoluble dans le chloroforme. Thudicum a montré que ce précipité n'est pas identique avec la biliverdine, comme l'a cru Capranica, mais qu'il se compose de trois corps, dont l'un est soluble en vert dans l'éther, dont le second est soluble en vert dans le chloroforme, et dont le troisième, insoluble dans l'éther et dans le chloroforme, se dissout dans l'alcool, qu'il colore en brun-verdâtre.

Le résidu chloroformique, dissous dans la potasse et calciné avec du salpêtre, donne une cendre contenant du chlorure. Il en résulte que la matière verte engendrée par l'action simultanée du chloroforme et de la lumière sur la bilirubine contient du chlore et se distingue de la biliverdine. On sait du reste que le chloroforme isolé se décompose et fournit de l'acide chlorhydrique. Il se peut donc que la bilirubine soit modifiée par l'acide chlorhydrique naissant, avec formation d'un produit chloré de substitution ou d'addition.

Ehrlich a indiqué un réactif très sensible de la bilirubine, fondé sur l'action du diazobenzol sulfoné. Le réactif se prépare avec 1 gramme d'acide sulfanilique, 15 centimètres cubes d'acide chlorhydrique et 0,1 gramme de nitrite de soude par litre. On ajoute à une solution de bilirubine dans le chloroforme son volume ou deux fois son volume de réactif, puis assez d'alcool pour éclaircir la liqueur. Il se développe une coloration rouge, qui, par addition goutte à goutte d'acide concentré

foncé. La majeure partie du pigment se sépare en flocons rouge-brun foncé. Une partie reste en solution. On filtre et on lave jusqu'à élimination de l'acide chlorhydrique. Les dernières eaux de lavage sont peu teintées en rose.

Le nouveau pigment se dissout, comme la bilirubine, dans l'ammoniaque et les alcalis, solutions d'où l'acide chlorhydrique le précipite; mais il s'en distingue par sa grande solubilité dans l'alcool, par la coloration rouge-grenat ou rose (suivant la concentration) que prend sa solution alcaline brune par addition d'acide chlorhydrique, enfin parce qu'elle n'est plus susceptible de verdir comme la bilirubine sous diverses influences oxydantes.

On purifie l'hydrobilirubine, qui est amorphe, par solutions répétées dans l'ammoniaque et précipitation par l'acide chlorhydrique ; séchée, elle se présente sous la forme d'une matière amorphe brun-rouge, donnant une poudre brune; en masse un peu compacte, elle offre quelquefois un éclat verdâtre. Elle est un peu soluble dans l'eau, qu'elle colore en rose; très soluble dans l'alcool et le mélange d'alcool et d'éther; moins soluble dans l'éther; soluble dans le chloroforme avec une coloration jaune-rougeâtre. La solution chloroformique agitée avec de l'eau alcaline cède entièrement la matière colorante au liquide alcalin. La potasse, la soude et l'ammoniaque caustiques, l'eau de chaux et l'eau de baryte, les carbonates alcalins, la dissolvent, en donnant des liqueurs brunes. L'urobiline se dissout dans l'acide acétique cristallisable et dans la benzine (peu). Les solutions de phosphate bisodique et de glycocholate de soude la dissolvent à la manière des alcalis. Chauffée sur une lame de platine, l'urobiline fond en gouttes noires et développe des vapeurs jaunes à odeur désagréable. Les combinaisons de l'urobiline avec les oxydes métalliques sont peu ou point solubles.

L'hydrobilirubine possède deux caractères physiques importants : elle est fluorescente et elle donne un spectre d'absorption bien caractérisé.

Si à une dissolution ammoniacale de ce corps on ajoute quelque peu de sel de zinc ou de cadmium, le liquide devient remarquablement fluorescent. Par transparence il est rose ou rouge-grenat et offre une fluorescence verte, qui disparaît sous l'influence des acides et reparaît par addition d'ammoniaque.

Une solution d'hydrobilirubine dans les alcalis (ammoniaque ou phosphate bisodique, etc.), assez étendue pour que les acides n'y donnent plus de précipité, étant additionnée d'acide chlorhydrique ou d'acide acétique jusqu'à coloration rose ou rouge-jaunâtre et examinée au spectroscope en couches de 0,5 à 2 centimètres, présente un spectre d'absorption très remarquable et caractérisé par l'absorption de toute la

grand; on chauffe pendant quelques heures à 100°; le liquide prend une vive coloration vert foncé.

Le bioxyde de plomb ajouté avec précaution à une solution alcaline de bilirubine la colore en vert. On sature alors par l'acide acétique en léger excès, qui précipite une combinaison de biliverdine et d'oxyde de plomb; celle-ci est traitée par l'alcool chargé d'acide sulfurique. Après filtration, on précipite par l'eau.

La biliverdine sèche se présente à l'état de poudre amorphe, vert foncé. Elle est insoluble dans l'eau, l'éther, le chloroforme, très soluble dans l'alcool, l'acide acétique, les liqueurs alcalines.

Sa solution acétique la laisse déposer en lames rhomboïdales vertes. Ses solutions alcalines sont précipitées par les acides et les sels métalliques. Si l'on ajoute de l'acide azotique chargé de vapeurs nitreuses à une solution aqueuse et alcaline de biliverdine, on obtient le même jeu de couleurs qu'avec la bilirubine. Comme terme final, il se forme une substance jaune-brun, amorphe, insoluble dans les liqueurs acides et alcalines, dont la composition est représentée par la formule

$$C^{16}H^{18}Az^{2}O^{6} \text{ (cholétéline).}$$

La biliverdine est soluble dans l'acide sulfurique concentré; l'eau reprécipite la matière intacte.

Jusqu'à présent on n'a pas pu revenir par réduction à la bilirubine.

Urobiline ou *hydrobilirubine*, $C^{32}H^{40}Az^{4}O^{7}$. — La bilirubine en solution alcaline fixe l'hydrogène naissant sous l'influence de l'amalgame de sodium et se convertit en un nouveau pigment qui a été reconnu identique avec le pigment normal de l'urine (urobiline). Sa réaction se fait d'après l'équation

$$2(C^{16}H^{18}Az^{2}O^{3}) \text{ ou } C^{32}H^{36}Az^{4}O^{6} + H^{2} + H^{2}O = C^{32}H^{40}Az^{4}O^{7}.$$

La bilirubine préparée avec les calculs biliaires de bœuf est broyée et délayée dans l'eau ou dissoute préalablement dans une solution alcaline étendue. Le mélange placé dans une fiole est additionné progressivement d'amalgame solide ou en pâte.

Au début, il ne se dégage pas d'hydrogène; peu à peu la solution alcaline de bilirubine prend une teinte brune moins foncée et le dégagement d'hydrogène s'accuse davantage. On ajoute un excès d'amalgame et on maintient pendant trois à quatre jours à la température ordinaire, en remuant fréquemment; à la fin on chauffe légèrement au bain-marie. Lorsque la teinte ne se modifie plus, on enlève le mercure et l'amalgame et on acidule fortement avec de l'acide chlorhydrique ou de l'acide acétique, ce qui donne à la masse une coloration rouge-grenat

:é. La majeure partie du pigment se sépare en flocons rouge-brun
:é. Une partie reste en solution. On filtre et on lave jusqu'à élimina-
ı de l'acide chlorhydrique. Les dernières eaux de lavage sont peu
ıtées en rose.

ıe nouveau pigment se dissout, comme la bilirubine, dans l'ammo-
que et les alcalis, solutions d'où l'acide chlorhydrique le précipite;
is il s'en distingue par sa grande solubilité dans l'alcool, par la
ɔration rouge-grenat ou rose (suivant la concentration) que prend
solution alcaline brune par addition d'acide chlorhydrique, enfin
ce qu'elle n'est plus susceptible de verdir comme la bilirubine sous
erses influences oxydantes.

)n purifie l'hydrobilirubine, qui est amorphe, par solutions répétées
ıs l'ammoniaque et précipitation par l'acide chlorhydrique ; séchée,
ɜ se présente sous la forme d'une matière amorphe brun-rouge, don-
ıt une poudre brune ; en masse un peu compacte, elle offre quelque-
s un éclat verdâtre. Elle est un peu soluble dans l'eau, qu'elle colore
rose; très soluble dans l'alcool et le mélange d'alcool et d'éther;
ɔins soluble dans l'éther; soluble dans le chloroforme avec une colo-
tion jaune-rougeâtre. La solution chloroformique agitée avec de l'eau
:aline cède entièrement la matière colorante au liquide alcalin. La
tasse, la soude et l'ammoniaque caustiques, l'eau de chaux et l'eau de
ryte, les carbonates alcalins, la dissolvent, en donnant des liqueurs
unes. L'urobiline se dissout dans l'acide acétique cristallisable et dans
benzine (peu). Les solutions de phosphate bisodique et de glyco-
olate de soude la dissolvent à la manière des alcalis. Chauffée sur une
ne de platine, l'urobiline fond en gouttes noires et développe des
peurs jaunes à odeur désagréable. Les combinaisons de l'urobiline
ec les oxydes métalliques sont peu ou point solubles.

L'hydrobilirubine possède deux caractères physiques importants :
e est fluorescente et elle donne un spectre d'absorption bien carac-
isé.

Si à une dissolution ammoniacale de ce corps on ajoute quelque peu
sel de zinc ou de cadmium, le liquide devient remarquablement
orescent. Par transparence il est rose ou rouge-grenat et offre une
orescence verte, qui disparaît sous l'influence des acides et reparaît
· addition d'ammoniaque.

Une solution d'hydrobilirubine dans les alcalis (ammoniaque ou phos-
ıte bisodique, etc.), assez étendue pour que les acides n'y donnent
ıs de précipité, étant additionnée d'acide chlorhydrique ou d'acide
·tique jusqu'à coloration rose ou rouge-jaunâtre et examinée au spec-
scope en couches de 0,5 à 2 centimètres, présente un spectre
bsorption très remarquable et caractérisé par l'absorption de toute la

partie comprise entre *b* et F; un excès d'acide ne modifie pas le phénomène. L'ammoniaque fait disparaître la bande et ne laisse plus apercevoir qu'une ombre faible et diffuse entre le vert et le bleu.

Si la liqueur acide est trop concentrée, l'absorption s'étend bien au delà de F, à tel point que toute la partie droite du spectre, à partir de *b*, fait défaut.

Les solutions ammoniacales additionnées d'un peu de sel de zinc sont roses et offrent une très belle bande d'absorption, placée à peu près comme celle des solutions acides, mais un peu reculée vers la gauche; un peu avant *b* elle est nettement arrêtée; son épaisseur du côté de la droite varie avec la concentration.

Les solutions ammoniacales d'hydrobilirubine avec présence d'un sel de cadmium ou d'argent éteignent également la lumière à partir de *b*.

L'hydrobilirubine ne donne plus la réaction colorée de Gmelin avec l'acide nitrique chargé de vapeurs rutilantes.

Les combinaisons zincique et argentique d'urobiline sont rouge foncé à l'état de précipités humides; par la dessiccation elles prennent un éclat verdâtre.

La combinaison zincique renferme 14,6 pour 100 de zinc, ce qui correspond à une substitution de 3 équivalents de zinc $\left(\frac{Zn}{2}\right)^3$ à 3 équivalents d'hydrogène.

L'hydrobilirubine offre donc une série de caractères très tranchés qui permettent de la retrouver même à petites doses :

1° Variations de teinte des solutions acides et alcalines avec la concentration.

Les solutions alcalines sont brunes et passent par toutes les dégradations du brun au jaune avec la dilution.

Les solutions acides sont brun-rouge, rouge-grenat et roses, suivant la concentration.

2° Absorption du spectre de *b* à F avec les solutions acides; affaiblissement notable de la bande par addition d'ammoniaque; rétablissement plus marqué, avec léger recul vers la gauche par addition d'un peu de sel de zinc. La nouvelle bande est nettement limitée à gauche près de *b*.

La comparaison des caractères de l'hydrobilirubine avec ceux de l'urobiline extraite par Jaffe de l'urine normale ne laisse aucun doute sur l'identité des deux corps. On peut tirer de là des conséquences intéressantes.

Il ne paraît pas douteux que la bilirubine, qui forme la majeure partie de la matière colorante de la bile déversée dans l'intestin grêle (duodenum), ne subisse dans son trajet jusqu'au colon et dans le colon lui-

me l'influence des fermentations réductrices dont l'existence dans le ıe intestinal est bien établie et ne soit transformée en hydrobilirue. Il en est de même pour la biliverdine, que l'amalgame de soım convertit aussi en hydrobilirubine. L'expérience directe vient du ıte à l'appui de cette vue. Vanlair et Masius ont montré que la prinıale matière colorante des matières fécales, la stercobiline, offre les êmes apparences spectrales que l'hydrobilirubine.

Celle-ci est absorbée en partie dans l'intestin, passe dans le sang et de dans l'urine.

Les matières colorantes biliaires ne semblent donc pas jouer de rôle ıns les phénomènes chimico-biologiques. On doit les envisager comme ıs résidus de transformations, comme des substances excrémentitielles ıi, une fois formées, doivent être éliminées par les diverses voies ue leur offre à cet effet l'organisme.

On peut du reste suivre l'hydrobilirubine dans son trajet de l'intestin l'urine. Le sérum de bœuf bien débarrassé de globules par un repos rolongé à basse température offre une coloration jaune intense et, exaıiné au spectroscope, il donne un affaiblissement de lumière à partir e 144, bien limité à gauche[1]. On voit en outre une bande faible et plus roite de 120 à 122. L'addition d'ammoniaque et de chlorure de zinc ı sérum augmente sensiblement l'obscurité à partir de 146.

Des expériences directes établissent en outre la diffusibilité des soluons d'hydrobilirubine dans le phosphate de soude, de sorte qu'aucune ınnée ne vient contredire la théorie précédente.

Bilifuscine, $C^{16}H^{20}Az^2O^5$. — Elle se trouve en petite quantité dans s calculs biliaires de l'homme. Quoique insoluble par elle-même ıns le chloroforme, elle est enlevée par ce véhicule en même temps ıe la bilirubine, lorsqu'on traite les calculs biliaires par ce dissolvant. extrait chloroformique épuisé par l'alcool donne une solution brune bilifuscine. Après évaporation de la solution alcoolique, on traite le ıidu par l'éther et le chloroforme et on reprend la partie insoluble r l'alcool absolu. En évaporant la liqueur alcoolique, il reste une ısse noire, brillante et friable, qui est brune en poudre.

La bilifuscine est insoluble dans l'eau, l'éther et le chloroforme, solu: en brun dans l'alcool et en brun-rouge dans les liqueurs alcaes.

Biliprasine, $C^{16}H^{22}Az^2O^6$. — Sous ce nom, Haeldelin désigne une ıtière colorante noire, brillante, donnant une poudre verte, qu'il a irée de certains calculs biliaires de l'homme. Elle est insoluble dans au, l'éther et le chloroforme, soluble en vert dans l'alcool. Cette

. Lorsque la raie du lithium correspond à 102,5, celle du sodium à 120 et celle Kβ à 219,5.

coloration passe au brun par l'action des alcalis, qui dissolvent la biliprasine avec une couleur brune.

Les acides la reprécipitent en vert.

D'après les formules précédentes, la bilifuscine et la biliprasine offriraient les mêmes relations de composition que la bilirubine et la biliverdine.

Méthodes pour rechercher les pigments biliaires et les doser. — Fleisch a modifié la réaction de Gmelin, dont il a déjà été question, en remplaçant l'acide azotique par l'acide sulfurique et une solution de salpêtre. A l'état frais les transsudats et les tissus fournissent une réaction très marquée lorsqu'on ajoute de l'acide sulfurique, puis la solution d'azotate de potasse. Les couleurs apparaissent très nettement sur le fond blanc formé par l'albumine coagulée par l'acide sulfurique.

Lorsque la proportion de matière colorante est faible, on épuise par l'alcool et, après distillation de l'alcool, on précipite la solution aqueuse de l'extrait par l'eau de chaux ou par l'eau de baryte. Le précipité peut servir directement à la réaction; ou bien, après l'avoir mis en suspension dans l'alcool, on ajoute de l'acide acétique et du chloroforme, puis on sépare la solution chloroformique en diluant avec de l'eau. Le résidu de l'évaporation de la solution chloroformique est repris par quelques gouttes de solution étendue de carbonate de potasse. On peut aussi mettre le précipité barytique en suspension dans un peu d'eau, ajouter un peu de blanc d'œuf dissous ou de gypse et procéder à la réaction avec l'acide sulfurique et le salpêtre dissous.

Par cette méthode, Fleisch a pu mettre en évidence, dans les tissus organiques et les transsudats, la présence assez constante de pigments biliaires, dont l'origine ne peut être attribuée qu'à la matière colorante du sang.

Gerhardt propose de mélanger les extraits chloroformiques obtenus par l'intermédiaire d'un milieu acide ou acidulé avec de l'essence de térébenthine ozonisée par agitation à l'air et une lessive étendue de potasse. Dans le cas de la présence de bilirubine, la liqueur alcaline aqueuse se colore en vert par suite de la formation de biliverdine. On peut remplacer l'essence de térébenthine par une solution de biiodure de potassium. L'hypoiodite qui se forme sous l'influence de la lessive alcaline de potasse agit comme oxydant pour convertir la bilirubine en biliverdine.

Lorsque la coloration jaune (dans l'urine par exemple) dérive non de la bilirubine, mais de l'urobiline, en ajoutant du biiodure de potassium à l'extrait chloroformique, puis assez de solution de potasse pour faire disparaître l'iode libre, la liqueur prend une coloration jaune ou jaune-brun, avec une belle fluorescence verte. En remplaçant le biiodure de

assium par le chlore, on peut faire la réaction directement sur l'urine le liquide à examiner.

Les solutions alcooliques, éthérées ou chloroformiques des matières orantes biliaires fournissent, avec une solution alcoolique de brome avec une solution aqueuse d'acide iodique ou d'acide chlorique, les orations successives suivantes : vert, bleu, violet, jaune-rougeâtre, enfin la décoloration. Si à une solution éthérée devenue bleue ou rte on ajoute de l'acide chlorhydrique, la couleur passe de l'éther ns la solution aqueuse acide. Avec la couleur violette ou la couleur uge ce dernier phénomène ne se produit pas.

La bilirubine dissoute dans le chloroforme et soumise à l'action de hydrogène sulfuré ne donne plus de réaction avec le brome. Il est robable que dans ce cas elle a été transformée en hydrobilirubine, qui e se colore pas en vert par le brome.

Dissoute dans l'éther et traitée par une solution aqueuse d'acide idique, l'hydrobilirubine prend une coloration rouge-violacé foncée.

L'extrait éthéré des matières fécales normales donne la même réaction.

Pour rechercher les matières colorantes biliaires, on acidule le liquide, l agite avec un mélange à volumes égaux d'éther et de chloroforme et l agit sur la solution décantée (Capranica).

Pour déterminer quantitativement les matières colorantes de la bile, peut faire usage de la méthode spectrophotométrique de Vierordt, jà décrite à l'occasion de l'hémoglobine. On emploie un grand pareil spectral avec la modification de Vierordt. On examine le uide convenablement dilué ou non sous une épaisseur de 1 centitre.

Dans le calcul de la quantité c de matière colorante contenue dans centimètre cube de la solution, on prend comme base la formule de erordt :

$$A = \frac{c}{a},$$

ıs laquelle A est le rapport constant d'absorption et a le coefficient xtinction dépendant de la concentration et de l'épaisseur de la cou-. $a = -\log I$ ou $= -$ logarithme de la quantité de lumière restée ès le passage des rayons à travers une couche de 1 centimètre paisseur. Lorsqu'on a une fois mesuré ces constantes pour une solun à titre connu de l'une des matières colorantes biliaires (bilirubine, iverdine, hydrobilirubine), on peut déterminer la quantité inconnue c cette matière colorante contenue dans 1 centimètre cube, en établiıt le coefficient d'extinction correspondant à ce liquide. On a $c = A . a$ $c = -\log I . A$.

Pour déterminer la valeur de A, on se sert de 3 solutions faiblement alcalines de bilirubine à 0,1 pour 100, 0,05 pour 100, 0,025 pour 100. On trouve en moyenne A=0,001513.

Au moyen de cette méthode Vossius a trouvé chez un chien bouledogue de 25 kilogrammes, muni d'une fistule biliaire complète, que la quantité de bilirubine sécrétée en douze heures était assez constante et en moyenne de 0gr,056, soit 0gr,00466 par heure.

La recherche des matières biliaires colorées dans l'urine au moyen de la réaction de Gmelin peut offrir quelques causes d'incertitude. Ainsi l'indogène, quand l'urine en renferme, donne lieu, en présence de l'urée et sous l'influence de l'acide azotique, à des phénomènes de coloration analogues à ceux provoqués par les pigments biliaires.

Si l'urine contient de l'albumine et des matières coagulables par la chaleur, il est dangereux au point de vue du succès de séparer ces corps par coagulation. Ils entraînent une partie du pigment ou même la totalité.

D'après le comte Tarchanoff, on évite ces inconvénients en ajoutant à l'urine un lait de chaux et en saturant le liquide par un courant d'acide carbonique. Après quelques heures de repos, on filtre et on lave à l'eau froide. Les pigments biliaires restent sur le filtre, en combinaison avec la chaux, tandis que l'indogène, l'albumine, l'hémoglobine et la méta-hémoglobine sont maintenus en solution. Le précipité calcaire peut directement servir à la recherche du pigment par la réaction colorée de Gmelin.

Au moyen de ces précautions, Tarchanoff a pu démontrer qu'après injection d'hémoglobine dissoute dans la veine jugulaire d'un chien, l'urine renferme manifestement des pigments biliaires. La bile contient également une proportion de pigments beaucoup plus grande qu'avant l'injection de l'hémoglobine, et cela dans les rapports de 1,3 à 4,50, à 22,52, à 67,69, suivant l'époque plus ou moins rapprochée de l'injection où elle est examinée. L'augmentation dure deux heures au plus et s'arrête après ce temps pour faire place à une diminution rapide.

Ces expériences viennent à l'appui de l'opinion qui fait dériver les matières colorantes biliaires de l'hémoglobine.

Au lieu d'opérer comme nous venons de le dire pour rechercher les matières colorantes biliaires dans l'urine, on précipite par l'acétate de plomb ammoniacal; on recueille le précipité et on le traite par l'éther et l'acide chlorhydrique dilué. L'éther est décanté et partagé entre plusieurs capsules en porcelaine. On laisse évaporer et l'on traite les résidus par l'acide azotique nitreux, par le brome, etc., c'est-à-dire par les divers réactifs capables de développer les nuances caractéristiques[1].

1. Mac Munn a publié des observations spectrales relatives aux matières colorantes de l

Cholestérine, $C^{26}H^{44}O$ ou $C^{25}H^{42}O$. — La cholestérine est l'un des ncipes constants de la bile des animaux; elle forme souvent une par- importante des calculs biliaires, surtout chez l'homme. Elle a aussi signalée dans le sang, le cerveau, le jaune d'œuf, ainsi que dans les ıences et les germes de beaucoup de plantes.

Elle cristallise en lames nacrées, grasses au toucher, contenant 1 mo- ule d'eau éliminable à 100°. Elle fond à 145° et distille presque sans :omposition vers 360°. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'al- ıl, l'éther et le chloroforme.

Elle dévie à gauche le plan de la lumière polarisée; à 15° et en solu- n éthérée $(\alpha)_D = -31°$.

La cholestérine doit être envisagée comme un alcool monoacide; elle

:. Il donne le nom de *cholohématine* à un produit que l'on rencontre fréquemment dans ile du mouton et du bœuf et qui est caractérisé par quatre bandes d'absorption : la première située près de λ 649; la seconde entre λ 613 et λ 585; la troisième entre λ 577,5 et 61,5; la quatrième entre λ 537 et λ 521,5.

Si l'on dissout la matière colorante d'abord dans l'éther, puis dans le chloroforme et si on ıpore à sec la solution chloroformique lavée à l'eau, on obtient un résidu vert. Sa solution oolique est colorée en vert-olive et devient vert foncé par addition d'un acide minéral, en me temps que ses caractères optiques sont modifiés.

La cholohématine paraît être un produit de réduction de l'hématine, car, en traitant celle-ci roid par l'amalgame de sodium, on obtient un corps offrant les mêmes caractères spectrosco- ques. La cholohématine en solution alcoolique étant soumise à chaud à l'action de l'amalgame sodium, on constate d'abord un éclaircissement de la teinte, qui fonce ensuite de nouveau. liquide, légèrement acidulé avec de l'acide sulfurique et filtré, est rougeâtre et renferme l'hématoporphyrine, caractérisée par les trois bandes d'absorption : λ 609 à λ 600; λ 582 λ 548,6; λ 505 à λ 484,5.

La matière colorante verte qui se trouve dans la bile de bœuf offre les caractères spectro- ›piques de la biliverdine, mais elle se dissout dans le chloroforme après traitement de la bile r l'alcool et l'acide acétique.

L'*Actinia mesembryanthemum* contient un pigment que l'on peut convertir en hémochro- ›gène et en hématoporphyrine. Le mésoderme de cette actinie renferme de la biliverdine; qui a conduit Mac Munn à admettre une relation de formation entre la biliverdine et le ;ment précédent.

Le même savant a trouvé dans la bile d'une femme affectée d'une fistule biliaire, suite d'une ération, un chromogène de l'urobiline, un peu de biliverdine et un chromogène de biliver- ıe; l'urobiline serait un produit biliaire assez constant,

L'hématine acide oxydée par l'eau oxygénée fournit un corps très voisin de l'urobiline, doué ıne fluorescence verte en solution ammoniacale additionnée de chlorure de zinc. Cette ma- re colorante se trouve aussi dans le sérum du sang.

Le pigment urinaire désigné sous le nom d'*urohématine* et que l'on a obtenu artificiellement r l'action du zinc et de l'acide chlorhydrique sur l'hématine, est identique avec l'hexahydro- matoporphyrine de Nencki et Sieber préparée avec l'étain et l'acide chlorhydrique réagissant r l'hématine. On le trouve généralement dans l'urine en cas de rhumatisme aigu et pen- nt la maladie d'Addison. Sa solution alcoolique acide donne quatre bandes : λ 595 à λ 587; 576 à λ 561; λ 557 à λ 541,5; λ 503 à λ 482,5. En solution alcoolique alcaline on a cinq ndes : λ 654 à λ 640; λ 627 à λ 618; λ 582 à 563; λ 540 à 527; λ 509 à 488.

Ce pigment se dissout aussi dans l'alcool amylique, ainsi qu'un chromagène qui, en s'oxy- nt, fournit une matière colorante brun-noir (uromélanine de Plósz).

L'hématoporphyrine se trouve dans les téguments internes de l'*Uraster rubeus*, de la limax de l'arion. Comme ces animaux ne contiennent pas d'hémoglobine, mais seulement de l'his- hématine, on peut en conclure que l'hématoporphyrine et ses dérivés ne tirent pas toujours ur origine de l'hémoglobine.

donne en effet des éthers lorsqu'on la chauffe avec des acides, tels que l'acide acétique, l'acide butyrique, etc. Le sodium la convertit avec dégagement d'hydrogène en un dérivé sodé $C^{26}H^{45}NaO$.

L'éther acétique de la cholestérine s'obtient le mieux par l'action du chlorure d'acétyle ou de l'anhydride acétique ; il cristallise en aiguilles fusibles à 92°.

Le chlorure $C^{26}H^{45}Cl$ prend naissance par l'action du perchlorure de phosphore sur la cholestérine ; il cristallise, est peu soluble dans l'alcool et soluble dans l'éther, fusible à 100°. Une solution concentrée de potasse alcoolique ne le décompose pas à la température de l'ébullition, mais entre 160 et 200°, en vase clos, on obtient des hydrocarbures amorphes ; avec l'éthylate de soude il se forme dans les mêmes conditions un carbure cristallisable en aiguilles, de formule $C^{26}H^{44}$. L'ammoniaque en réagissant sur le chlorure ne donne pas d'amine, mais enlève ClH entre 160 et 200° comme la potasse.

L'amalgame de sodium le transforme en un carbure $C^{26}H^{44}$ cristallisé et fusible à 90°.

Avec le sodium à chaud la cholestérine donne un carbure amorphe $C^{26}H^{42}$, insoluble dans l'alcool, soluble dans l'éther. Le même carbure prend naissance sous l'influence de l'acide sulfurique et de l'acide iodhydrique fumant.

D'après ces réactions, la cholestérine ne peut être envisagée comme un véritable alcool ; elle se rapproche plutôt des hydrates de terpène.

Les auteurs ne sont pas d'accord sur la nature des produits d'oxydation de la cholestérine. En traitant celle-ci par 1/10 de son poids de bichromate de potasse et 1/5 d'acide sulfurique dissous dans 20 fois son poids d'eau, Loebisch a obtenu un acide faible, soluble dans l'alcool, l'éther, l'acide acétique chaud et dans un grand excès d'eau bouillante, acide dont la composition serait représentée par la formule $C^{24}H^{40}O^{6}$, assez voisine de celle des acides biliaires. Il ne différerait, en effet, de l'acide cholalique que par 1 atome d'oxygène en plus.

Latschinoff a obtenu par l'oxydation de la cholestérine une série d'acides auxquels il attribue les formules $C^{26}H^{42}O^{4}$ (acide cholestérique), $C^{26}H^{42}O^{5}$, $C^{26}H^{42}O^{6}$, $C^{26}H^{42}O^{7}$.

En oxydant par le permanganate de potasse une solution acétique d'acétate de cholestérine on forme l'éther diacétique de la trioxycholestérine. De même, l'acide nitrique réagissant sur une solution acétique de cholestérine donne l'éther nitreux de la trioxycholestérine.

L'acide nitrique fumant convertit la cholestérine en un dérivé binitré $C^{26}H^{42}(AzO^{2})^{2}O^{6}$.

En ajoutant de l'acide sulfurique à une solution chloroformique de cholestérine, on communique au liquide une coloration rouge-pourpre

, pendant l'évaporation, passe successivement au bleu, au vert et ılement au jaune.

Choline ou *névrine*, $C^5H^{15}AzO^2$. — La choline a été extraite en pre-ɜr lieu de la bile, d'où son nom de *choline* ou de *bilinévrine*. On la ıcontre aussi dans le cerveau et le jaune d'œuf, où elle se trouve à at de combinaison avec l'acide phosphoglycérique et des acides gras cithine). Le sang et d'autres parties de l'organisme renferment aussi la lécithine.

Nous avons vu plus haut comment on peut l'extraire de la bile sous me de chloroplatinate.

La choline est solide, difficilement cristallisable, déliquescente, très ıble dans l'eau. Ses solutions aqueuses ont une réaction fortement aline et absorbent l'acide carbonique de l'air.

Elle a été obtenue artificiellement par Wurtz, par l'action de l'oxyde thylène sur la triméthylamine en solution aqueuse et à chaud :

$$Az(CH^3)^3 + C^2H^4O + H^2O = C^5H^{15}AzO^2.$$

Par une addition analogue, la monochlorhydrine du glycol s'unit, s le concours de l'eau, à la triméthylamine, pour donner

$$Az(CH^3)^3 + C^2H^4 \begin{cases} Cl \\ HO \end{cases} = C^5H^{14}AzClO.$$

Dans la première réaction, on peut admettre que l'eau et l'oxyde thylène s'unissent pour former du glycol, qui à l'état naissant se nbine à la triméthylamine.

La constitution de la choline (névrine) est, d'après ce mode de syn-se, représentée par la formule de structure suivante, dans laquelle ɜote fonctionne comme élément pentavalent :

$$Az_v \equiv \begin{cases} C^2H^4.OH \\ (CH^3)^3 \\ OH \end{cases} ;$$

chlorhydrate de névrine serait

$$Az_v \equiv \begin{cases} C^2H^4.OH \\ (CH^3)^3 \\ Cl \end{cases} .$$

La névrine chauffée avec de l'acide iodhydrique perd ses deux grou-OH, qui sont remplacés par de l'iode. Le composé résultant

$$Az_v \equiv \begin{cases} C^2H^4I \\ (CH^3)^3, \\ I \end{cases}$$

traité par l'oxyde d'argent humide perd IH dans le groupe $-C^2H^4I$ sans substitution et I lié à l'azote, avec substitution de θH, d'où le corps

$$Az_v \equiv \begin{cases} C^2H^3 \\ (CH^3)^3 \\ \theta H \end{cases}.$$

Cette base ne diffère de la choline que par 1 molécule d'eau en moins; elle a été retirée du cerveau et porte le nom de *neurine*.

Elle est très vénéneuse et se rapproche des ptomaïnes obtenues par la putréfaction des matières albuminoïdes.

Le chloroplatinate de choline, qui cristallise en belles tables jaune-rougeâtre, insolubles dans l'alcool, a pour formule

$$(C^5H^{14}Az\theta Cl)^2PtCl^4.$$

L'isocholine $Az_v \equiv \begin{cases} CH(\theta H).CH^3 \\ (CH^3)^3 \\ \theta H \end{cases}$ a été obtenue par méthylation de l'aldéhydate d'ammoniaque $CH^3.CH\begin{cases}\theta H \\ AzH^2\end{cases}$:

$$CH^3.CH\begin{cases}\theta H \\ AzH^2\end{cases} + 3ICH^3 = 2IH + Az \equiv \begin{cases} CH(\theta H).CH^3 \\ (CH^3)^3 \\ I \end{cases}.$$

Par oxydation au moyen de l'acide nitrique, la choline se convertit en oxycholine ou muscarine :

$$Az_v \equiv \begin{cases} C^2H^3(\theta H)^2 \\ (CH^3)^3 \\ \theta H \end{cases}.$$

Par une oxydation ménagée on transforme la choline en *bétaïne*, $C^5H^{11}Az\theta^2$. Le groupe alcoolique primaire $-CH^2.\theta H$ est par là converti en groupe $-C\theta.\theta H$; en même temps il se forme une saturation entre la fonction acide et la fonction basique, d'où résulte l'élimination d'eau, la choline n'étant pas une ammoniaque, mais un hydrate d'oxyde d'un ammonium composé :

$$Az_v \equiv \begin{cases} CH^2.CH^2.\theta H \\ (CH^3)^3 \\ \theta H \end{cases} + \theta^2 = H^2\theta + Az_v \equiv \begin{cases} CH^2.C\theta.\theta H \\ (CH^3)^3 \\ \theta H \end{cases}$$

$$Az_v \equiv \begin{cases} CH^2.C\theta.\theta H \\ (CH^3)^3 \\ \theta H \end{cases} = H^2\theta + Az_v \equiv \begin{cases} CH^2.C\theta \\ (CH^3)^3 \\ \theta - \end{cases}$$

Bétaïne.

La synthèse de la bétaïne par réaction de l'acide monochloracétique sur la triméthylamine répond à cette structure et rappelle celle de la choline avec la monochlorhydrine du glycol. Au lieu de $Cl\,CH^2.CH^2\,OH$ on fait intervenir $Cl\,CH^2.COOH$; au lieu du chlorure

$$Az \equiv \begin{cases} CH^2.CH^2.OH \\ (CH^3)^3 \\ Cl \end{cases},$$

on obtient le chlorure

$$Az_v \equiv \begin{cases} CH^2.CO.OH \\ (CH^3)^3 \\ Cl \end{cases}$$

Chlorure de bétaïne.

Nous avons vu déjà que la bétaïne pouvait être envisagée comme du triméthylglycocolle, en donnant au glycocolle la formule de structure

$$Az_v \equiv \begin{cases} CH^2.CO \\ (CH^3)^3 \\ O \end{cases}$$

La bétaïne est très soluble dans l'eau; elle cristallise dans l'alcool en prismes brillants contenant 1 molécule d'eau éliminable à 100°. Sa saveur est sucrée et sa réaction neutre. Elle se rencontre dans le suc de betterave et c'est à sa présence qu'il faut attribuer la formation des amines méthylées lors de la calcination des résidus de salins de betteraves (procédé Vincent).

Composition de la bile humaine. — Nous donnons ici les principaux résultats obtenus dans l'étude analytique de la bile humaine, avec indication des méthodes suivies par les auteurs.

Jacobsen a eu à sa disposition la bile prélevée sur un homme muni d'une fistule biliaire pratiquée depuis plusieurs semaines. Le produit était limpide, jaune-brun, verdâtre, neutre; d'une densité variant de 1,0105 à 1,0107, à 17°,6. Elle renfermait entre 2,24 et 2,28 pour 100 de matériaux solides. On n'y a trouvé de l'albumine et des matières albuminoïdes, ainsi que de la leucine, que pendant les premiers jours qui ont suivi l'opération. Elle ne contenait ni urée, ni glucose. Les matières colorantes principales étaient la bilirubine et la biliverdine.

Cendres. — On a incinéré séparément la partie du résidu solide soluble dans l'alcool absolu et la portion insoluble.

Composition de la cendre totale :

	a. Pour 100 de cendre.	b. Pour 100 de résidu solide.
Chlorure de potassium. . .	3,30	1,276
— de sodium	65,15	24,508
Carbonate de soude	11,11	4,180
Phosphate trisodique. . . .	15,90	5,984
— tricalcique. . . .	4,44	1,672
	100,00	37,620

Il a été trouvé en outre de très petites quantités de fer, de silice, de magnésie, ainsi que des traces de cuivre qui n'apparaissent que dans le résidu insoluble dans l'alcool absolu.

Matières organiques. — Le résidu solide et fixe provenant de la dessiccation de la bile à 110-114° cède à l'éther 3,14 pour 100 de produits solubles formés de :

Cholestérine	2,49
Graisses neutres et oléate de soude.	0,44
Lécithine (déterminée en dosant le phosphore de l'extrait éthéré)	0,21
	3,14

Les substances organiques insolubles dans l'alcool absolu et dans l'éther représentent 10,0 pour 100 du résidu solide.

L'extrait alcoolique (alcool absolu) du résidu fixe de la bile contenait :

Glycocholate de soude.	44,8
Palmitate et stéarate de soude.	6,4

Cet extrait alcoolique, évaporé à consistance sirupeuse, fournit par refroidissement des aiguilles groupées en étoiles de palmitate et de stéarate de soude. Bouilli avec de l'hydrate de baryte pour dédoubler les acides biliaires, il n'a fourni, outre l'acide cholalique normal, que du glycocolle, sans trace de taurine. L'absence de taurocholate de soude découle du reste de l'absence de traces d'acide sulfurique après fusion du résidu fixe de la bile avec de l'hydrate de potasse et du salpêtre[1].

1. Ce résultat étant en désaccord avec les données publiées avant lui, Jacobsen a encore examiné les biles de sujets morts de maladies diverses. Il y a généralement rencontré du soufre, dont la proportion variait, dans 9 cas, de 0,021 à 0,025 pour 100 de résidu ; cependant dans trois de ces cas il put établir avec certitude que le soufre dérivait entièrement de la présence des sulfates. Les autres biles contenaient du soufre organique pouvant conduire à faire admettre la présence de petites quantités d'acide taurocholique. 12,6 de résidu fixe provenant de 10 biles humaines et contenant 1gr,760 pour 100 de soufre ont été bouillis avec de l'hydrate de baryte. On a trouvé, après séparation de l'acide cholalique, du glycocolle et de la taurine bien cristallisée. Sur 1gr,760 de soufre trouvé, 0gr,92 doivent être attribués aux sulfates et 0gr,84 à l'acide taurocholique. Le poids du taurocholate, déduit de la dose de taurine et de la dose de soufre fourni par l'eau mère des cristaux de taurine, s'éle-

r une ébullition prolongée de la bile humaine avec de l'hydrate de
e, ou par ébullition de la bile putréfiée étendue d'eau seulement.
ıen a recueilli d'une façon constante de la triméthylamine. La
nce de ce corps démontre celle de la choline, qui serait, par consé-
, un produit normal de la bile humaine.

fanowsky a effectué, sous les auspices de Hoppe-Seyler, des ana-
de bile humaine dont nous donnons un résumé.

sortir de la vésicule, la bile est versée dans un vase taré, aux
tiers rempli d'alcool; on étend encore davantage avec de l'alcool
filtre; le résidu est successivement lavé à l'alcool, à l'eau et à
: acétique. Il ne reste ainsi sur le filtre que de la mucine et des
de phosphate ferrique. Le liquide alcoolique filtré est évaporé à
le résidu est épuisé par l'alcool absolu chaud; on filtre de nou-
Le liquide filtré est fortement concentré et après refroidissement
ité par l'éther; les dépôts redissous dans l'alcool absolu sont
ipités par l'éther, opérations que l'on répète plusieurs fois. Les
ts éthérés alcooliques sont évaporés à sec et le résidu desséché
pris par l'éther absolu: la partie restée insoluble est envisagée
e formée de savons.

dernière solution dans l'éther sert à déterminer la cholestérine, la
e neutre et la lécithine. Le précipité fourni par addition d'éther à
ıtion alcoolique est lavé à l'éther à plusieurs reprises, dissous
un peu d'alcool absolu. On filtre pour séparer des sels minéraux
évapore et sèche à 105°.

résultats analytiques suivants se rapportent : I. au mélange de
es biles prises sur des sujets morts de diverses maladies; II. à des
prises sur des sujets n'ayant révélé à l'autopsie aucune affection
e.

	I.		II.	
Eau	90,878		91,079	
Matériaux solides	9,122		8,921	
A. Insoluble dans l'alcool	2,808		1,636	
1. Solubles dans l'eau et l'acide acétique	0,134	(0,082 cendres)	0,323	(0,120 cendres)
2. Mucine et phosphate ferrique	2,674	(0,191 cendres)	1,311	(0,013 cendres)
B. Matières insolubles dans l'alcool absolu	0,846		1,820	

4,2 pour 100 de bile sèche ou à 23,7 pour 100 de la somme des sels de soude à acides
On voit donc que dans la bile humaine le rapport des deux acides n'est pas constant
: entre des limites assez étendues. Il en serait de même pour les biles des autres ani-

dosage de la cholestérine, des graisses neutres et de la lécithine est effectué en
nt avec la baryte, et en enlevant la cholestérine non modifiée au mélange des savons
es, au moyen de l'alcool. La lécithine se détermine par dosage du phosphore contenu
trait éthéré. Les graisses neutres sont calculées par différence.

1. Avant précipitation par l'éther.	0,760 } (0,442 cendres)	1,723 (0,514 cendres)
2. Après précipitation par l'éther.	0,086 }	0,097 (0,060 cendres)
C. Matières solubles dans l'alcool absolu :		
1. Soluble dans l'éther. .	0,835	1,023
a. Cholestérine	0,251	0,335
b. Lécithine.	} 0,524	0,017
c. Graisse neutre . . .		0.359
d. Savons.	0,06	0,312
2. Précipitées par l'éther .	4,633	4,444

Le précipité fourni par l'éther (4,633 ; 4,444) a été divisé en cinq portions : dans l'une on dose le soufre ; dans une seconde les alcalis ; dans la troisième le chlore ; dans la quatrième l'azote ; dans la cinquième l'acide cholalique et les acides gras.

A cet effet, le produit est dissous dans l'eau et chauffé pendant douze heures entre 120 et 130° en tube scellé avec un excès d'hydrate de baryte cristallisé. On enlève l'excès de baryte par l'acide carbonique ; le liquide filtré et concentré est additionné d'un excès (léger) d'acide chlorhydrique et d'un peu d'éther et abandonné à lui-même pendant plusieurs jours en vase ouvert. L'acide cholalique séparé est lavé à l'eau froide sur filtre, redissous dans l'alcool absolu, filtré, évaporé et séché à 105°. Le précipité de carbonate barytique est épuisé par l'eau bouillante, filtré chaud ; dans le liquide filtré on retrouve encore de l'acide cholalique, en suivant la marche précédente.

Le sel barytique insoluble (carbonate et savons barytiques) est traité par l'acide chlorhydrique ; on enlève les acides gras par l'éther.

La solution éthérée donne un résidu qui cristallise[1].

Tréfanowsky a obtenu le cholalate de soude sous forme de houppes cristallines très nettes, mais il n'a pas pu convertir l'acide libre séparé à l'état amorphe en sa modification cristalline.

On a trouvé pour 100 du précipité fourni par l'éther :

	I.	II.
Taurocholate de potassium	15,700	43,325
— de sodium	0,444	
Glycocholate de potassium		5,562
— de sodium.	45,278	4,263
Palmitate, stéarate, oléate de soude. . .	16,322	24,590
Chlorure de potassium.	?	2,333
— de sodium.	0.883	?
Acides gras.	?	4,726
	78,624	84,799
Sels biliaires pour 100 de bile.	2,845	2,362
Savons	0,811	1,632

1. Les acides gras sont presque exclusivement formés d'acides d'acides stéarique et palmitique ; l'acide oléique ne s'y trouve qu'en très faible proportion.

Analyse d'une bile humaine écoulée d'une fistule biliaire pratiquée sur un sujet carcinomateux de quarante-huit ans, deux mois avant sa mort :

Quantité de bile écoulée en vingt-quatre heures, 374 centimètres cubes (les repas pas plus que le repos nocturne n'ont d'influence marquée sur la quantité de bile sécrétée en vingt-quatre heures).

Densité moyenne prise sur la masse totale sécrétée en vingt-quatre heures, 1,008 à 1,0082.

Résidu solide pour 100 de bile, 1gr,3468 (1,284 à 1,416).

L'analyse de ce résidu (1gr,284) faite d'après la méthode de Hoppe-Seyler (voir plus haut) a donné :

Mucine et matière colorante	0,148
Glycocholate de soude	0,165
Taurocholate —	0,055
Graisse neutre, cholestérine, lécithine	0,038
Chlorure de sodium avec un peu de chlorure de potassium	0,717
Carbonate de chaux	0,010
Phosphate tricalcique	0,003
Sulfate de soude	0,045
Phosphate trisodique	0,015
Carbonate sodique	0,051
Matières extractives et perte	0,037

Cette bile possédait un faible pouvoir amylolytique.

Autre analyse de bile humaine prise sur des cadavres n'offrant pas d'altération du foie (Hoppe-Seyler). L'extrait sec de 100 parties de bile contenait :

Mucine	1,29
Matières organiques insolubles dans l'alcool	0,14
Taurocholate de soude (S=0,0516)	0,87
Glycocholate de soude	3,03
Savons	1,39
Cholestérine	0,35
Lécithine	0,53
Graisses neutres	0,73
Phosphate de fer	0,0166

Analyses de la bile de deux suppliciés (Gorup-Besanez).

	I.	II.
Mucus et matière colorante	2,21	1,45
Cholestérine } Graisse }	4,73	3.09
Sels biliaires	10,79	5,65
Sels minéraux	1,08	0,63
Matériaux solides	18,81	10,82
Eau	81,19	89,18

Le n° I provient d'un homme de quarante-neuf ans ; le n° II d'une femme de vingt-neuf ans.

Chez les nouveau-nés, la quantité de bile que l'on trouve dans la vésicule varie de $0^{gr},135$ à $0^{gr},335$; chez les enfants de 1 an elle atteint $1^{gr},12$ à $5^{gr},32$. La réaction est neutre ou légèrement acide. La quantité pour 100 d'eau varie chez les nouveau-nés de 86 à 96 et chez les enfants de 1 an de 85,5 à 91.

Pendant toute la période d'allaitement la proportion des sels minéraux est moins grande que chez les adultes ; la dose de fer est au contraire plus forte.

La bile des nouveau-nés est riche en urée. Dans certains cas la dose de ce corps a atteint la valeur de $1^{gr},1$ pour 100; au bout de quelques mois la teneur en urée tombe à 0,44 et 0,40 pour 100.

La cholestérine est à peu près au même titre que chez les adultes.

On trouve moins de graisse et de lécithine : 0,51 à 0,95 pour 100 chez les nouveau-nés; 0,52 pour 100 chez les enfants de 1 an; 3,09 à 14,8 pour 100 chez les adultes.

La proportion de mucine est plus forte, mais elle diminue de mois en mois.

L'acide glycocholique manque entièrement; l'acide taurocholique est en proportions un peu plus fortes que chez l'adulte (1,4 à 2,25 pour 100 (Jacubowitsch).

Calculs biliaires chez l'homme. — Ritter ayant collectionné un grand nombre de calculs biliaires humains en a étudié la composition. La majeure partie ne pesait pas plus de $0^{gr},1$; neuf pesaient entre 10 et 12 grammes ; 3 de 12 à 14 grammes.

Pour l'analyse, la poudre séchée et pesée est épuisée par l'éther; les extraits éthérés sont évaporés et le résidu est pesé comme cholestérine. Le résidu insoluble est incinéré pour y doser les matières minérales et les matières organiques.

La plupart de ces calculs ont été trouvés constitués presque exclusivement de cholestérine :

	Maximum	Minimum
Cholestérine	98,1	64,2
Matières organiques diverses	27,4	1,5
Cendres	8,4	0,4

Plus il y a de matières organiques (autres que la cholestérine), plus aussi on trouve de cendres ; la matière organique était donc combinée à des oxydes.

Certains calculs beaucoup plus rares, se distinguant par leur aspect

, sont pauvres en cholestérine et très riches en bilirubine :

Cholestérine	traces
Matières organiques (pigments)	75,2
Cendres	24,8

n, on a aussi rencontré des calculs constitués en grande partie s matières minérales et sans cholestérine :

Matières organiques	18,1
Cendres	91,9

calculs cholestériques du premier genre ne contenaient pas plus 2 pour 100 de bilirubine. Ceux de la seconde classe renfert :

Cholestérine	0,9
Produits biliaires solubles dans l'eau	19,4
Produits solubles dans les acides	17,8
Bilirubine	12,1
Bilifuscine	5,9
Biliprasine	6,2
Bilihumine	28,1
Matières organiques et perte	6,2

calculs dans lesquels la matière minérale domine ont été trouvés s de :

Cholestérine	0,4
Bilirubine et bilifuscine	0,6
Biliprasine	0,8
Bilihumine	12,8
Parties solubles dans l'eau	2,3
Carbonate de chaux	64,6
Phosphate de chaux	12,3
Phosphate amoniaco-magnésien	3.4
Mucine et perte	2,8

squ'une vésicule contient plusieurs calculs, ceux-ci offrent à très e chose près la même composition, ce qui semble indiquer que culs, qui sont aussi tous de la même grosseur, se sont formés anément.

général la couche externe est un peu plus riche en cholestérine que ches internes. Ces dernières renferment plus de matière minérale. là on peut conclure que les dépôts constitués par les combinaicalcaires des pigments ou des acides biliaires servent de centres ction pour la cholestérine.

des animaux. — La bile de bœuf est transparente, épaisse, de r vert-brun. Elle contient du taurocholate et du glycocholate de en proportions à peu près équivalentes, ainsi qu'un peu de glycoes de potassium et de magnésium. Celle du chien est vert-olive couleur bronze.

Le taurocholate s'y trouve seul, sans glycocholate.

	Bile de la vésicule chez le chien.		Bile hépatique de fistule chez le chien.	
	I.	II.	I.	II
Mucine	0,454	0,245	0,053	0,170
Taurocholate de soude	11,959	12,602	3,460	3,402
Cholestérine	0,449	0,133	0,074	0,049
Lécithine	2,692	0,930	0,118	0,121
Graisses	2,841	0,083 (?)	0,335	0,239
Matière organique insoluble dans l'alcool	0,973	0,274	0,442	0,513
— minérale — —	0,199		0,408	
Savons	3,154	0,104 (?)	0,127	0,110

Dans les biles de chat et de martre les éléments constitutifs se rapprochent qualitativement et quantitativement de ceux de la bile de chien. En général dans la bile de la plupart des animaux l'acide taurocholique domine beaucoup. L'acide glycocholique ne se trouve en quantités notables que chez l'homme, le bœuf, le porc et le kangourou. Suivant Bensen, 100 parties d'extrait alcoolique sec contiennent :

Bile de chien	6,21	de soufre
— renard	5,96	—
— loup	5,05	—
— ours	5,84	—
— bœuf	3,58	—
— veau	4,88	—
— mouton	5,71	—
— chèvre	5,20	—
— porc	0,35	—
— poule	4,96	—
— poisson	5,55	—

La dose de soufre sert d'indice pour évaluer la dose d'acide taurocholique.

Les diverses biles renferment toujours une certaine quantité de gaz évacuable par la pompe. L'oxygène s'y trouve en quantités nulles ou extrêmement faibles; il en est de même de l'azote. L'acide carbonique est en partie dissous ou à l'état de bicarbonate, en partie combiné sous forme de carbonate et ne se dégage qu'après addition d'un acide en excès. Plüger a trouvé dans la bile de chien :

Acide carbonique éliminable par la pompe	14,4 p. 100 de bile en volumes
— — — après addition d'acide phosphorique	41,7
Oxygène	0,2 — 0,0
Azote	0,4 — 0,6

Influence exercée sur la composition de la bile par diverses conditions physiologiques et anormales. — Les expériences ont été

es pour la plupart sur des chiens munis artificiellement de fistules aires, c'est-à-dire placés par cela même dans un état pathologique normal; on ne peut donc considérer les résultats obtenus comme ivalents de ce qu'ils eussent été si l'animal était resté tout à fait emne.

es indications fournies n'en ont pas moins une certaine importance, sque en somme elles révèlent malgré tout dans quel sens agit la nouvelle condition. Il suffit, pour ne pas outrepasser la vérité, de ne pas ir compte de la valeur absolue des nombres trouvés et de ne leur ibuer qu'une valeur relative.

Suivant Bidder et Schmidt, un régime alimentaire abondant et ne en matières azotées augmente la proportion des matières solides la bile. L'absorption de grandes quantités d'eau amène une plus le dilution.

Wilishanin a observé que chez des chiens munis depuis un mois et ni à deux mois de fistules biliaires et soumis au régime de l'inanition, le poids absolu de la bile sécrétée, ainsi que la dose des matériaux ides, diminuent progressivement. Cette diminution des matériaux fixes te surtout sur les principes insolubles dans l'alcool et dans l'éther, dis que les parties solubles dans ces dissolvants subissent seulement faibles variations.

Pisenti ayant mis en expérience un chien fistulé, en recueillant bile sécrétée d'heure en heure après l'ingestion des aliments, et a pendant huit heures, a constaté que la quantité de bile sécrétée rès le repas va en augmentant progressivement jusqu'à la troisième, elquefois jusqu'à la cinquième heure, époque à laquelle elle atteint maximum, pour revenir lentement à la dose normale.

Chez un chien à jeun, muni d'une fistule, l'état fébrile développé par ection sous-cutanée de liquides putrides provoque pendant quelque ps une augmentation notable de la sécrétion biliaire (Wilishanin). enti a fait des observations du même genre qui l'ont conduit à des ultats tout à fait contraires, comme le montre le tableau suivant :

Heures de la prise.	Chien fistulé non malade.		Le même chien fistulé après injection septique.	
	Quantité de bile en grammes.	Matériaux solides.	Quantité de bile en grammes.	Matériaux solides.
11 heures à midi.	19	0,500	8	0,069
midi à 1 heure. .	18	0,415	6	0,070
1 heure à 2 heures	15	0,408	6	0,042
2 — 3 —	16	0,475	6	0,069
3 — 4 —	13	0,570	6	0,067

La fièvre septique produirait donc une diminution notable de la

[illegible]

[illegible]

[illegible]

le tube digestif, provoque une augmentation dans la proportion de ce sel dans la bile.

Sokoleff avait dirigé des expériences dans ce sens sans arriver à un résultat probant. Les recherches de Weiss, au contraire, vérifient cette déduction : deux chiens ont reçu pendant trois jours consécutifs des doses de glycocholate de soude variant de 5 à 9 grammes. Le sel était administré par les voies digestives. L'animal était ensuité sacrifié.

Les biles vésiculaires contenaient du glycocholate de soude (25 et 30 pour 100 du résidu soluble dans l'alcool). Or on sait que la bile de chien normale ne renferme que du taurocholate. Cette bile précipitait abondamment par l'acétate de plomb neutre.

L'ingestion du glycocolle ne produisit pas d'effet sensible ; celle du cholalate de soude fit également apparaître dans la bile un acide biliaire ne donnant pas de taurine par dédoublement, mais sa proportion dans l'extrait alcoolique ne dépassait pas 2 à 13 pour 100.

Deux chiens fistulés ont reçu en même temps la même dose de cholalate de soude. A l'un on donne en outre de la taurine et à l'autre du glycocolle. La bile du premier contenait 2 pour 100 de glycocholate ; celle du second en renfermait 13 pour 100 de l'extrait soluble dans l'alcool.

On a de plus observé que l'ingestion du cholalate de soude augmente la proportion des pigments biliaires ; celle des acides biliaires n'a pas cette influence (?).

Weiss a également cherché à découvrir les causes qui influent sur les proportions relatives des deux sels biliaires (glycocholique et taurocholique)[1]. Comme conséquences de ses expériences, il croit pouvoir conclure que pour une même espèce animale on ne constate pas de diffé-

1. L'analyse de la bile, après chaque essai, a été dirigée de la façon suivante, pour établir le rapport des deux acides biliaires : La bile fraîche est additionnée de 3 à 4 fois son volume d'alcool. Après filtration on évapore à sec et l'on dessèche au-dessus de l'acide sulfurique, dans le vide. Le résidu est épuisé par l'alcool absolu bouillant, afin d'éliminer les sulfates alcalins contenus dans la bile, qui restent dans la partie insoluble. La solution alcoolique filtrée est amenée à un volume rond connu. Dans une fraction mesurée de cette liqueur on dose le soufre en fondant au creuset d'argent, avec de la potasse caustique et du salpêtre, le résidu de l'évaporation à sec. Du poids du soufre trouvé on déduit par calcul celui du taurocholate de soude. Le résidu fourni par l'évaporation d'une seconde fraction est chauffé pendant 16 heures en tube scellé, à 120° centigr., avec une solution concentrée de baryte. L'excès de baryte est éliminé par l'acide carbonique ; on lave le carbonate précipité avec de l'eau bouillante ; le liquide filtré et les eaux de lavage concentrés sont sursaturés par l'acide chlorhydrique, en présence de l'éther. L'acide cholalique précipité est redissous dans l'alcool absolu ; la solution est filtrée, évaporée à sec et le résidu, séché à 110°, est pesé. L'eau mère du précipité d'acide cholalique contient toute la taurine provenant du dédoublement et peut, après évaporation, être utilisée pour un second dosage de soufre servant de contrôle au premier.

Le précipité de carbonate de baryte renferme la cholestérine et les savons barytiques formés par saponification des graisses neutres et par décomposition des savons contenus dans la bile. En traitant ce précipité par l'acide chlorhydrique et en épuisant le liquide par l'éther, on peut isoler les acides gras et la cholestérine.

rences notables dans la proportion relative des deux acides, malgré l'influence des conditions physiologiques les plus variées. Le rapport serait donc déterminé par la spécificité de l'espèce. L'ingestion de fortes doses de glycocolle ne modifie nullement le rapport.

Rôle de la bile dans l'acte de la digestion. — La bile, se déversant dans l'intestin grêle à la même hauteur que le suc pancréatique, se trouve forcément en contact avec des matières alimentaires qui ne sont pas complètement digérées, puisqu'elles ont encore à subir l'élaboration par le suc pancréatique et le suc intestinal. Il est donc tout naturel de se demander quel est le rôle qu'elle est appelée à jouer dans la digestion.

Possède-t-elle par elle-même, comme les sucs salivaire, gastrique, pancréatique et intestinal, une puissance digestive capable d'amener la transformation de tel ou tel groupe d'aliments? Si non, peut-elle favoriser ou entraver l'action des sucs digestifs et de leurs ferments solubles ?

La recherche de la solution de toutes ces questions et la détermination précise du rôle de la bile dans la digestion ont donné lieu à un grand nombre de travaux plus ou moins importants.

On peut établir facilement par expérience que la bile ni aucun des produits biliaires pris isolément n'exercent une action digestive sur la fibrine, l'albumine coagulée et en général sur les albuminoïdes, soit que l'on opère en milieu neutre, ou en milieu légèrement alcalin, ou en milieu acide. La bile ne renferme donc pas de ferment protéolytique capable de peptoniser les matières albuminoïdes.

La bile de divers animaux possède par elle-même une activité saccharifiante (amylolytique) appréciable. Ainsi 20 centimètres cubes de bile de bœuf dilués à 100 centimètres cubes et mis en contact avec 1 gramme d'amidon à l'état d'empois ont saccharifié en 30 minutes, à 40° centigrades, 4,53 pour 100 d'amidon.

Dans une autre expérience, 25 centimètres cubes de bile de mouton fraîche ont transformé 24,33 pour 100 d'amidon. Quoi qu'il en soit, cette action est faible et ne peut être comptée en face de celle du suc salivaire et du suc pancréatique, qui restent les agents principaux de la digestion des matières amylacées.

L'influence de la bile dans la digestion des matières grasses est plus sérieuse. Il est d'abord certain que la bile est capable de dissoudre des acides gras et surtout d'émulsioner les graisses neutres. Ce fait est connu depuis longtemps. Cependant il ne faut pas perdre de vue que l'émulsion produite par la bile n'est pas persistante et qu'au bout de quelque temps de repos la graisse se sépare et vient nager à la surface du liquide, ce qui ne se produit pas avec l'émulsion pancréatique. D'un

autre côté, la bile, neutre par elle-même, se trouve dans le duodenum en contact avec le chyme acide sorti de l'estomac, qui sature les alcalis de sels biliaires et met en liberté les acides biliaires. La propriété émulsionnante de la bile est par cela même complètement annulée dès l'origine.

En se fondant sur le fait que la bile et les sels biliaires ont plus d'adhésion pour les graisses que l'eau pure (l'huile s'élève plus haut dans des tubes capillaires lubrifiés par de la bile), Bidder et Schmidt d'une part, et Wistinghausen d'autre part, ont admis que les parois intestinales lubrifiées par la bile se prêtent mieux à l'absorption et à la diffusion des corps gras émulsionnés.

Des observations nombreuses, celles de Bidder et Schmidt entre autres, ont appelé l'attention sur une fonction de la bile qui, tout en étant secondaire en ce qui touche la digestion proprement dite, n'en a pas moins une importance assez grande. On a remarqué que chez les sujets munis de fistules biliaires, chez lesquels par conséquent la bile ne se déverse plus dans l'intestin, les matières fécales se trouvent dans un état de décomposition putride beaucoup plus avancé que chez les sujets à l'état normal, décomposition qui se révèle par l'odeur et par l'examen microscopique (recherche des microbes putrides). De là à l'opinion que la bile exerce une action antiseptique sur le contenu de l'intestin, ou que tout au moins elle modère et régularise les fermentations variées qui tendent à se produire, il n'y a qu'un pas.

Maly a particulièrement étudié l'action des acides biliaires sur la putréfaction et les divers genres de fermentations.

De la viande hachée mise en contact avec des solutions d'acides biliaires ne se putréfie pas lorsque la dose de ces acides atteint 0,2 pour 100. Le développement du *Bacterium termo*, le microbe le mieux caractérisé de la putréfaction, est complètement enrayé. En remplaçant la viande hachée par de la pulpe de pancréas de bœuf broyé, substance éminemment putrescible, on arrête aussi la putréfaction, en forçant la dose des acides biliaires à 0,5 pour 100. L'agent le plus actif est l'acide taurocholique, car avec l'acide glycocholique seul on n'arrive pas à empêcher entièrement la décomposition putride et le développement des microbes.

Par leur influence sur la levure alcoolique, les deux acides biliaires présentent des divergences plus accentuées. 0,2 grammes ou (0,5 pour 100) d'acide taurocholique suffisent pour entraver la fermentation du sucre avec $0^{gr},5$ de levure; $0^{gr},1$ (ou 0,25 pour 100) du même acide ralentissent la fermentation alcoolique; 0,1 pour 100 restent sans effet.

Quant à l'acide glycocholique, loin d'entraver la fermentation alcoolique, il semble plutôt la favoriser.

rences notables dans la proportion relative des de... ...té du ferment
fluence des conditions physiologiques les plu... ...acide taurocho-
donc déterminé par la spécificité de l'espèc... ...ec 0,1 pour 100
de glycocolle ne modifie nullement le rap... ...at notable.

Rôle de la bile dans l'acte de la dig... ...le rôle antiseptique de
dans l'intestin grêle à la même haut...
trouve forcément en contact avec des ...
pas complètement digérées, puisqu'... ...iseptique est nulle, tandis
par le suc pancréatique et le suc ... ...t très prononcée.
se demander quel est le rôle qu'... ...infusion de pancréas qui a
tion. ...a glande hachée s'altère assez

Possède-t-elle par elle-mêm... ...acide lactique à 0,5 pour 100.
pancréatique et intestinal, u... ...00 d'acide lactique, en présence
transformation de tel ou t... ...mplètement la putréfaction ou
riser ou entraver l'action ... ...acide libre la bile n'agit pas comme
bles ? ...ppement des bactéries.

La recherche de la s... ...s parties supérieures de l'intestin.
tion précise du rôle d... ... la bile doit produire un effet anti-
grand nombre de tra... ...eviendra nul ou très faible dans les
On peut établir fa... ...a alcaline.
produits biliaires ... ...s principes biliaires n'ont pas de pro-
la fibrine, l'album... ...s, il nous reste à voir s'ils ne sont pas
que l'on opère en ... ...n sens ou dans un autre l'activité des
en milieu acide. ... ...stomac, le pancréas et l'intestin.
capable de pept... ...cette question un travail étendu.
La bile de di... ...composés dans l'intestin, celui-ci ne ren-
fiante (amyloly... ...des acides biliaires libres et il n'y a lieu que d'étudier
bœuf dilués à ... ...de ceux-ci sur la digestion.
d'amidon à l'... ...action sur l'albumine, la peptone et la propeptone.
grades, 4,53 ... ...a souvent avancé que la bile et les acides biliaires précipitent la
Dans une ... ...peptone et lui enlèvent sa solubilité, effet qui marcherait directement
fraîche ont t... ...en sens inverse du but de la digestion. Ce fait n'est pas exact. Si l'on
cette action ... ...deux solutions, l'une préparée avec de la peptone pure, l'autre
salivaire et ... ...l'acide taurocholique on voit se former un précipité léger,
digestion d... ...qui donne à la liqueur une apparence laiteuse. Ce précipité
L'influe... ...suspension presque indéfiniment : il se dissout facilement dans
sérieuse. ... ...à réaction alcaline (carbonate de soude, savon, sels
acides gr... ...du sang, bicarbonate de soude), ainsi que dans l'alcool.
connu de... ...laiteuse apparaît même avec des liqueurs très éten-
l'émulsion ... ...que 0,05 pour 100 de peptone et d'acide tauro-
quelque te... ...se comporte de même. Le précipité ne contient
du liquide, ...n'est constitué que par de l'acide taurocholique.
...la réaction des acides biliaires, tandis

...as apparente. Il résulte de là que, ...peuvent précipiter de l'acide ...iteuse tout en restant elles- ...marin produit un effet ana-

...où il est mis en liberté dans une ...ssant sur son sel de soude, ne pré- ...t au plus y a-t-il un faible entraîne- ...e précipite à l'état résineux.

...ruf ne sont pas précipitées par l'acide ...urocholique, même en solutions étendues ...e un précipité blanc, en gros flocons, soluble ...s, mais insoluble dans l'alcool; il contient de l'acide taurocholique. La séparation de l'albu- ...aucoup plus complète que par l'ébullition en pré- ...de acétique. La sensibilité de l'acide taurocholique l'albumine est comparable à celle du tannin ou de ...ungstique, qui, comme on le sait, trouble encore une ...mine au 1/100 000. Moriggia et Battistin avaient déjà ...t Maly, la propriété que possèdent les acides biliaires de ...omplètement l'albumine.

...t donc employer l'acide taurocholique comme un excellent ...our séparer l'albumine des peptones.

...acides biliaires de la bile humaine précipitent également l'albu-

...est d'après cela très probable que les acides biliaires mis en ...erté dans les parties supérieures de l'intestin grêle précipitent les ...matières albuminoïdes non peptonisées : albumine coagulable, syntonine, paraglobuline.

Les peptones et les propeptones au contraire restent en solution et sont d'autant plus aisément résorbées qu'il s'est déjà produit une séparation mécanique de ces corps d'avec les produits incomplètement digérés. Les combinaisons taurocholiques des matières albuminoïdes, précipitées sous forme de gros flocons et purifiées par une espèce de filtration, subissent de leur côté plus aisément les transformations auxquelles la trypsine va les convier.

D'après les expériences de Maly, 0,2 pour 100 d'acide taurocholique empêchent la dissolution de la fibrine sous l'influence d'une solution de pepsine acide, tandis que 0,5 à 1,0 pour 100 d'acide glycocholique restent sans effet.

L'activité du ferment diastasique du pancréas est très affaiblie par les deux acides biliaires.

L'acide glycocholique gêne le développement et l'activité du ferment lactique, sans l'annuler, tandis que 0,25 pour 100 d'acide taurocholique suffisent pour empêcher son apparition; avec 0,1 pour 100 d'acide taurocholique on constate un affaiblissement notable.

Les expériences de Lindberger établissent aussi le rôle antiseptique de la bile :

En milieu neutre ou alcalin l'influence antiseptique est nulle, tandis que dans un milieu légèrement acide elle est très prononcée.

Un milieu putrescible obtenu avec une infusion de pancréas qui a digéré de la fibrine ou le propre tissu de la glande hachée s'altère assez rapidement lorsqu'on l'acidule avec de l'acide lactique à 0,5 pour 100. Il suffit, au contraire, de 0,005 pour 100 d'acide lactique, en présence de la bile, pour enrayer presque complètement la putréfaction ou empêcher son développement. Sans acide libre la bile n'agit pas comme antiseptique et n'arrête pas le développement des bactéries.

On voit, d'après cela, que dans les parties supérieures de l'intestin, là où la réaction est encore acide, la bile doit produire un effet antiseptique très marqué. Cet effet deviendra nul ou très faible dans les régions où la réaction est neutre ou alcaline.

Étant donné que la bile et les principes biliaires n'ont pas de propriétés digestives par eux-mêmes, il nous reste à voir s'ils ne sont pas susceptibles de modifier dans un sens ou dans un autre l'activité des ferments digestifs fournis par l'estomac, le pancréas et l'intestin.

Maly et Emich ont publié sur cette question un travail étendu.

Les sels biliaires étant décomposés dans l'intestin, celui-ci ne renferme plus que des acides biliaires libres et il n'y a lieu que d'étudier l'influence de ceux-ci sur la digestion.

1° Action sur l'albumine, la peptone et la propeptone.

On a souvent avancé que la bile et les acides biliaires précipitent la peptone et lui enlèvent sa solubilité, effet qui marcherait directement en sens inverse du but de la digestion. Ce fait n'est pas exact. Si l'on mélange deux solutions, l'une préparée avec de la peptone pure, l'autre avec de l'acide taurocholique, on voit se former un précipité léger, blanc et qui donne à la liqueur une apparence laiteuse. Ce précipité reste en suspension presque indéfiniment ; il se dissout facilement dans les solutions à réaction alcaline (carbonate de soude, savon, sels biliaires, sérum du sang, bicarbonate de soude), ainsi que dans l'alcool.

La précipitation laiteuse apparaît même avec des liqueurs très étendues et ne contenant que 0,05 pour 100 de peptone et d'acide taurocholique. La propeptone se comporte de même. Le précipité ne contient pas trace de peptone et n'est constitué que par de l'acide taurocholique.

Il donne en effet très nettement la réaction des acides biliaires, tandis

la réaction biurétique n'est pas apparente. Il résulte de là que, ne en solution étendue, les peptones peuvent précipiter de l'acide rocholique sous forme d'une émulsion laiteuse tout en restant elles-mes en solution. On sait que le sel marin produit un effet ana-ue.

L'acide glychocholique au moment où il est mis en liberté dans une ution peptonisée, par un acide agissant sur son sel de soude, ne pré-ite pas non plus de peptone. Tout au plus y a-t-il un faible entraîne-nt mécanique lorsque l'acide se précipite à l'état résineux.

Les solutions d'albumine d'œuf ne sont pas précipitées par l'acide cocholique. Avec l'acide taurocholique, même en solutions étendues ,05 pour 100, il se forme un précipité blanc, en gros flocons, soluble ns les liqueurs alcalines, mais insoluble dans l'alcool; il contient de bumine combinée à l'acide taurocholique. La séparation de l'albu-ne est complète, beaucoup plus complète que par l'ébullition en pré-ce d'un peu d'acide acétique. La sensibilité de l'acide taurocholique nme réactif de l'albumine est comparable à celle du tannin ou de cide phosphotungstique, qui, comme on le sait, trouble encore une lution d'albumine au 1/100000. Moriggia et Battistin avaient déjà servé, avant Maly, la propriété que possèdent les acides biliaires de écipiter complètement l'albumine.

On peut donc employer l'acide taurocholique comme un excellent oyen pour séparer l'albumine des peptones.

Les acides biliaires de la bile humaine précipitent également l'albu-ine.

Il est d'après cela très probable que les acides biliaires mis en erté dans les parties supérieures de l'intestin grêle précipitent les atières albuminoïdes non peptonisées : albumine coagulable, synto-ne, paraglobuline.

Les peptones et les propeptones au contraire restent en solution et nt d'autant plus aisément résorbées qu'il s'est déjà produit une sépa-ion mécanique de ces corps d'avec les produits incomplètement digé-. Les combinaisons taurocholiques des matières albuminoïdes, préci-ées sous forme de gros flocons et purifiées par une espèce de filtration, oissent de leur côté plus aisément les transformations auxquelles la psine va les convier.

D'après les expériences de Maly, 0,2 pour 100 d'acide taurocholique pêchent la dissolution de la fibrine sous l'influence d'une solution de psine acide, tandis que 0,5 à 1,0 pour 100 d'acide glycocholique stent sans effet.

L'activité du ferment diastasique du pancréas est très affaiblie par les ux acides biliaires.

Des mélanges de 20 centimètres cubes d'empois d'amidon à 1 pour 100 et de 1 centimètre cube d'une solution très active de trypsine ont été mis à digérer à 38° avec des quantités croissantes d'acides biliaires; on a constaté que 0,1 pour 100 de chacun d'eux empêche la formation du sucre.

20 centimètres cubes d'empois à 1 pour 100 additionnés de 0,5 centimètres cubes de salive et digérés à 38° ne donnaient plus de saccharification si l'on ajoutait 0,2 pour 100 d'acide taurocholique ou 1,0 pour 100 d'acide glycocholique.

L'action hydratante de l'émulsine est également enrayée. Ainsi 20 centimètres cubes d'une solution d'amygdaline à 0,5 pour 100 et 1 centimètre cube d'émulsion d'amandes douces ne produisent plus d'aldéhyde benzoïque cyanhydrique si l'on ajoute 0,5 pour 100 d'acide taurocholique. 1 pour 100 d'acide glycocholique n'entrave pas les propriétés hydratantes de l'émulsine.

Avec la bile humaine on obtient des résultats analogues.

On doit également à Chittenden et Cummins des études sur l'influence de la bile, des sels et des acides biliaires sur les fermentations amylolytique et protéolytique.

1° *Fermentation amylolytique.* — Comme ferment on a employé la salive humaine fraîche et filtrée, puis neutralisée. Chaque mélange formant 50 ou 100 centimètres cubes contient 1 pour 100 d'amidon de blé transformé en empois, 2 pour 100 de salive et un poids connu et variable de sels ou d'acides biliaires. Au bout de trente minutes de digestion à la température de 40° centigrades on dosait le sucre formé. Les nombres du tableau suivant expriment la quantité d'amidon saccharifié calculée pour 100 d'amidon :

Bile cristallisée ou mélange des sels biliaires pour 100.	Amidon saccharifié pour 100.	Acide taurocholique pour 100.	Amidon saccharifié pour 100.	Acide glychocolique pour 100.	Amidon saccharifié pour 100.
0,00	25,72	0,0	25,56	0,0	25,56
0,01	23.25	0,01	27.68	0,05	19,47
0,02	25.23	0.05	28,76	0,10	4,21
0,03	25,52	0,10	2,63	0,20	2,44
0,05	24,19	0,20	0,00	0,50	0.00
0,10	27,00				
0,20	24,51				
0,35	16,74				

Le taurocholate de soude affaiblit l'action amylolytique d'une façon très marquée; à la dose de 0,3 pour 100 il ne permet plus qu'une très faible saccharification, tandis que le glycocholate de soude à la même dose est sans influence. La diminution d'activité indiquée dans le tableau précédent pour 0,20 à 0,35 pour 100 de bile cristallisée doit

donc être uniquement attribuée à la présence du taurocholate de soude.

La bile de bœuf fraîche, à la dose de 20 pour 100, contenant 7,6 pour 100 de matériaux solides, ne produit pas d'affaiblissement dans l'activité amylolytique; elle semble exercer au contraire une influence favorable; mais ici il faut tenir compte de l'activité diastasique propre à la bile elle-même et dont nous avons donné la mesure plus haut.

2° *Fermentation protéolytique.* — a. *Pepsinique.* — L'activité protéolytique a été mesurée par le poids de fibrine dissoute en deux heures, à 40° centigrades, par une solution titrée de pepsine chlorhydrique. On a trouvé : que l'acide glycocholique n'exerce aucune influence; la bile de bœuf et l'acide taurocholique affaiblissent l'activité comme le montre le tableau suivant, dont les nombres représentent la quantité de fibrine dissoute calculée pour 100 de fibrine :

Bile de bœuf fraîche pour 100.	Fibrine dissoute pour 100.	Acide taurocholique pour 100.	Fibrine dissoute pour 100.
0.00	90,21	0,00	86,89
0,50	89,75	0,025	85,59
1,00	88,83	0,050	78,00
3,00	72,73	0,100	75,79
5,00	61,84	0,200	73,32
9,00	40,22	0,500	64,21
13,00	16,94		

En remplacant l'acide taurocholique libre par du taurocholate de soude, on constate un affaiblissement encore plus marqué, dû à la saturation de l'acide chlorhydrique de la pepsine.

b. *Tripsinique.* — La solution de trypsine a été préparée avec du pancréas dégraissé et séché, d'après la méthode de Kühne; les expériences ont été dirigées comme dans la série précédente. Voici les résultats observés :

Une solution neutre de trypsine ne perd pas son activité par l'addition de bile de bœuf. Une solution alcaline n'est modifiée que très légèrement. L'addition de taurocholate ou de glycocholate de soude purs donne lieu à une diminution faible de l'activité trypsino-protéolytique. L'acide taurocholique libre ajouté à une solution neutre de trypsine amène au contraire un abaissement marqué.

En résumé, on voit que les acides biliaires, et notamment l'acide taurocholique, exercent sur les fermentations digestives une action plutôt nuisible qu'utile. L'intensité de cette action se fait mieux sentir dans un milieu acide que dans un milieu alcalin. Comme dans l'intestin à l'état normal les digestions ne semblent pas entravées par la présence de la bile, il est probable que les conditions inoffensives (neutralité,

alcalinité) sont assez vite rétablies pour que les réactions digestives puissent reprendre en temps utile.

Nous mettrons à l'actif de la bile, dans la digestion : l'antisepsie, la séparation des peptones et des matières albuminoïdes et son rôle pour faciliter l'absorption des graisses.

Que devient la bile déversée dans le canal intestinal?

Nous en retrouverons une partie, plus ou moins modifiée, dans la masse excrémentitielle destinée à être définitivement expulsée.

L'acide taurocholique, si altérable, se dédouble certainement dans l'intestin en taurine soluble, qui sera réabsorbée et transformée ou utilisée à nouveau dans l'organisme, et en acide cholalique, qu'on retrouve dans les matières fécales. L'acide glycocholique, moins altérable que l'acide taurocholique et aussi moins soluble, a pu être extrait des matières fécales.

Quant à la bilirubine, elle est également modifiée, réduite, et se rencontre dans les matières fécales sous forme de bilistercorine, très voisine de la biliverdine, sinon identique.

Les faits que nous avons relatés plus haut établissent en outre la possibilité et la réalité d'une absorption intestinale des acides biliaires ou plutôt de leurs sels, et leur retour, par l'intermédiaire du sang, au foie, qui les sécrète à nouveau. Il est difficile, dans l'état actuel de nos connaissances, de fixer par un nombre même approché la proportion des matériaux biliaires versés par la bile qui est réabsorbée et d'affirmer que le cycle de Schiff a une importance réelle. Si la formation des acides biliaires est liée dans le foie à une réaction chimique importante, telle que l'élaboration du sucre et du glycogène, il est évident que les acides biliaires résorbés ne serviront qu'à augmenter dans une certaine mesure la quantité de bile sécrétée, ou tout au moins la quantité de matériaux solides. Nous reprendrons cette question lorsque nous nous occuperons des fonctions du foie.

Excréments. — Pour terminer ce qui a rapport à la chimie de la digestion, il nous reste à dire quelques mots de la masse excrémentitielle.

Pendant son long trajet à travers l'estomac et les circonvolutions intestinales, tout ce qui est susceptible d'être dissous et rendu absorbable et diffusible par les sucs digestifs disparaît peu à peu et est entraîné dans l'organisme par les vaisseaux sanguins, qui finalement vont au foie, et par les vaisseaux chylifères.

Les matières hydrocarbonées de nature amylacée ont été converties en glucose; la saccharose également.

Des matériaux azotés qui entrent dans la composition de la viande et des légumes, tout ce qui peut être peptonisé par les sucs gastrique et pancréatique a été également absorbé.

Il en est de même des graisses, en partie saponifiées, en partie emulsionnées par les sucs pancréatique et intestinal aidés dans une certaine mesure dans cette besogne par la bile ; des sels minéraux : chlorures et phosphates qui peuvent se trouver en dissolution dans les milieux successivement acides, neutres et alcalins qui composent la masse digérée.

Nous pouvons donc déjà nous faire une idée à priori de la nature des excréments. Nous devons y trouver tous les débris des aliments qui n'ont pu être liquéfiés, débris réduits en une espèce de pulpe très divisée, désagrégés par suite de la dissolution des principes digestibles avec lesquels ils étaient en mélange intime. Nous devons également y constater la présence des résidus insolubles des sucs digestifs déversés dans l'intestin, et notamment des produits biliaires, ainsi que les produits de diverses fermentations à ferments figurés qui se développent dans l'intestin.

La cellulose, qui présente une stabilité relative très grande, comparée à celle des autres principes hydrocarbonés, ne reste pas tout à fait inattaquée dans le canal digestif, comme l'ont démontré les expériences de Sonneberg et Popmann, ainsi que celles de Tappeiner ; mais il est probable que l'altération subie est plutôt la conséquence de l'action de certaines bactéridies qui la transforme en acides gras volatils n'ayant aucun intérêt pour la nutrition générale. L'altération de la cellulose appartiendrait à la classe des fermentations figurées dont nous avons parlé tout à l'heure.

Parmi les matières azotées ingérées avec la viande, la mucine, les débris d'épithélium, la nucléine, la corne, ainsi que les tissus jaune élastique et les tendons fortement agrégés, résistent à la digestion.

On trouve également dans les excréments des graisses à l'état neutre et des savons calcaires : stéarate, palmitate, oléate de chaux.

Les savons calcaires ont été observés même dans les matières fécales des enfants à la mamelle.

En cas de nourriture végétale, on rencontre la cellulose plus ou moins altérée, la matière incrustante, la chlorophylle, les résines, certains glucosides, tels que la coniférine et diverses matières colorantes.

La cholestérine, l'acide cholalique et la dyslysine, l'acide glycocholique, la biliverdine, tirent leur origine de la bile.

L'indol, le skatol, le phénol, les acides gras volatils sont les indices des altérations putrides ou des fermentations subies dans l'intestin par les diverses substances organiques qui y séjournent.

Outre ces produits dont l'origine est nettement indiquée, on a isolé des excréments quelques corps qui paraissent caractéristiques pour les excréments. Ainsi Flint signale la présence d'une substance à la-

quelle il donne le nom de *stercorine* et qu'il isole de la manière suivante : Les excréments desséchés sont épuisés par l'éther; la solution éthérée est décolorée par le noir animal, filtrée et évaporée. Le résidu est repris par l'alcool. La solution alcoolique est évaporée et le résidu est digéré avec une lessive de potasse caustique en vue de saponifier les graisses et de les dissoudre. La partie insoluble est lavée, desséchée et reprise successivement par l'alcool et par l'éther.

On obtient ainsi un produit cristallisé en fines aiguilles incolores, qui se colore en rouge par l'acide sulfurique, caractère qui le rapproche de la cholestérine. Il est du reste très possible que la stercorine de Flint ne soit que de la cholestérine modifiée dans son apparence cristalline et ses propriétés physiques par la présence de substances grasses.

Marcet a isolé un produit défini auquel il donne le nom d'*excrétine*. L'extrait alcoolique des matières fécales est refroidi au-dessous de zéro et maintenu pendant longtemps à basse température. Il se sépare une matière granuleuse, colorée en vert-olive, fusible à 25° (acide excrétoléique de Marcet).

L'eau mère alcoolique filtrée est traitée par un lait de chaux qui fournit un précipité brun. Celui-ci desséché est épuisé par l'éther, qui s'empare de l'excrétine. Cette substance forme des aiguilles blanches, soyeuses, fusibles entre 92 et 96°.

Elle est insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool chaud et dans l'éther. Par ébullition avec l'eau, elle se change en une masse résineuse jaunâtre. L'acide nitrique bouillant l'oxyde. Marcet attribue à ce corps, qui serait sulfuré, la formule $C^{78}H^{156}SO^{2}$. Hinterberger, qui a repris la question, admet que le soufre trouvé dérive d'impuretés. Il considère l'excrétine comme exempte de soufre et lui donne la formule $C^{20}H^{56}O$. Elle se rapprocherait, d'après cela, beaucoup de la cholestérine $C^{26}H^{44}O$. Avec le brome elle donne un dérivé bibromé insoluble dans l'eau $C^{20}H^{54}Br^{2}O$.

Les cendres des excréments sont riches en phosphate de chaux et de magnésie et contiennent en outre de petites quantités de sels solubles : chlorures, phosphates, sulfates et carbonates alcalins; très peu de silice et d'oxyde de fer.

Les excréments des nourissons ne renferment guère que de la mucine, de la nucléine, de la graisse et des savons calcaires, des débris d'épithélium et les résidus biliaires : bilirubine, hydrobilirubine, cholestérine. On n'y a pas trouvé d'acides biliaires, ni de biliverdine. Ils se composent, suivant Weyscheider, de :

Eau	85,13
Matières organiques	13,71
Sels	1,16

Les parties solides renferment :

Mucine, épithélium, savons calcaires	5,39
Cholestérine	0,32
Graisses et acides gras	1,44
Extrait alcoolique	0,82
Extrait aqueux	5,35
Sels	1,36

Méconium. — On donne ce nom à la matière qui se trouve dans l'intestin des nouveau-nés avant ingestion de tout aliment externe et qui est expulsé après la naissance. Il ne peut contenir que les résidus non absorbés de la bile versée dans l'intestin du fœtus pendant la vie intra-utérine. On y trouve, en effet, de la bilirubine, quelquefois cristallisée, et la biliverdine en assez grande abondance pour que le méconium puisse servir avantageusement à la préparation de ce pigment, des acides biliaires, de la cholestérine et des acides gras en petite quantité.

La présence de la bilirubine, l'absence de l'hydrobilirubine et la présence de l'acide taurocholique s'expliquent par ce fait que l'intestin du fœtus ne renferme pas de microbes ferments capables de provoquer des réactions réductrices.

Suivant Zweifel, le méconium renferme :

Eau	80,48
Matériaux solides	19,52
Cendres	0,978
Cholestérine	0,797
Matières grasses	0,772

Gaz intestinaux. — Les gaz que l'on trouve dans l'intestin ne se forment pas par les réactions digestives normales.

Leur apparition est la conséquence des fermentations assez variées dont le contenu de cet organe est le théâtre et dont nous trouvons la cause dans les microbes ferments qui pullulent à partir de certaines régions.

La nature même de ces gaz vient à l'appui de cette manière de voir.

Analyse des gaz intestinaux rendus par l'homme par les voies naturelles (anus) après ingestion de divers aliments, d'après Ruge :

	Lait.		Viande.			Légumes secs.		
Acide carbonique	16,8	0,9	13,6	12,4	8,4	34,0	38,4	21,0
Hydrogène	43,3	54,2	3,0	2,1	0,7	2,3	1,5	4,0
Méthane	0,9		37,4	27,5	26,4	44.0	49,4	55,9
Azote	38,3	36,7	49,5	57,8	64,4	19,1	10,6	18,9

Planer a trouvé pour les gaz de l'intestin grêle chez le chien, suivant le régime :

	Viande.	Pain.	Légumes secs.
Acide carbonique	40,1	38,8	47,5
Hydrogène	13,9	6,3	48,7
Hydrogène sulfuré. . . .			
Oxygène	0,5	0,7	
Azote	45,5	54,2	4,0

Dans le gros intestin du chien on a trouvé :

	Viande.	Légumes secs
Acide carbonique	74.2	65.1
Hydrogène	1,4	2,9
Hydrogène sulfuré.	0,8	
Oxygène.	23,6	5,9

L'acide carbonique, l'hydrogène et le méthane ne peuvent évidemment dériver que de fermentations ; les deux derniers sont dus à des fermentations putrides.

Quant à l'azote, il est probable qu'il provient, en partie du moins, de l'air avalé. L'oxygène de cet air est promptement absorbé pour produire des oxydations intraorganiques.

Les vibrions et les bactéries, notamment le *Bacterium termo*, dont la présence est constatée dans l'intestin à l'état normal, expliquent du reste ces phénomènes.

L'intestin des nouveau-nés ne contient jamais de gaz.

Concrétions intestinales. — On a rencontré assez fréquemment dans les intestins de certains animaux des concrétions quelquefois volumineuses. Tels sont les bézoards orientaux trouvés chez la chèvre et l'antilope.

Les bézoards sont en grande partie formés d'acide lithofellique, acide qui se rapproche beaucoup des acides biliaires. Les bézoards traités par l'alcool bouillant cèdent l'acide lithofellique à ce dissolvant.

Par refroidissement, il se dépose des croûtes cristallines formées de cristaux incolores et durs (rhomboïdes aigus, ou petits prismes à six pans et à faces arrondies). L'acide lithofellique est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, de saveur amère, fusible à 205°. Avec l'acide sulfurique et le sucre il fournit la réaction de Pettenkofer. Il dévie faiblement à droite. Sa composition est représentée par la formule $C^{40}H^{34}O^{4}$.

L'acide lithofellique cristallisé obtenu par concentration de la solution alcoolique des bézoards n'est pas pur, malgré ses apparences cristallines. Il est souillé par les matières colorantes biliaires et par un corps cristallisable soluble comme lui dans l'alcool.

Pour préparer l'acide lithofellique pur, il ne suffit pas de décompo-

ser par l'acide chlorhydrique la solution de lithofellate de soude, car le produit étranger continue à l'accompagner dans la solution et lors de la précipitation. Il vaut mieux transformer l'acide lithofellique brut en sel barytique, qu'il est possible d'obtenir pur, et de décomposer ce sel.

La solution aqueuse de lithofellate de soude dévie à droite :

$$\alpha_D = +18^\circ,16.$$

Le lithofellate de baryte cristallise en prismes allongés du système rhomboédrique, fusibles à 185° ; il est très soluble dans l'eau et dans l'alcool. Son pouvoir rotatoire est $\alpha_D = +19^\circ.68$.

A l'état cristallisé il a pour formule $C^{40}H^{70}Ba_2O^6 + 10H^2O$ et perd 4 molécules d'eau dans une atmosphère sèche.

L'acide lithofellique cristallise dans le système clinorhombique. Son pouvoir rotatoire peut être calculé et est égal à $\alpha_D = +15^\circ.76$. Le pouvoir rotatoire de sa solution alcoolique est indépendant de la concentration.

Les différences caractéristiques entre l'acide lithofellique et l'acide cholalique sont la forme cristalline, le pouvoir rotatoire spécifique, le point de fusion.

Roster, qui a étudié l'acide lithofellique en dernier, donne le nom d'acide *lithobilique* à l'acide qui souille le premier et qui l'accompagne avec assez de persistance. Il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, plus à chaud qu'à froid, peu soluble dans l'éther. L'acide azotique l'attaque et le colore en jaune ; l'acide chlorhydrique colore sa solution en rouge-violacé, comme du reste celle de l'acide lithofellique.

Il donne la réaction de Pettenkofer : fond à 199°. Sa solution alcoolique dévie plus fortement à droite que celle de l'acide lithofellique. Son sel barytique obtenu à l'état cristallisé a donné à l'analyse des nombres conduisant à la formule

$$(C^{40}H^{67}O^6)^2Ba.$$

d'où résulte pour l'acide la formule

$$C^{40}H^{68}O^6.$$

CHAPITRE V

URINE ET SUEUR

I. — Urine.

Pendant son passage à travers les glandes rénales, le sang se débarrasse d'une partie des principes solubles et inutiles à la nutrition qu'il renferme. La solution excrémentitielle filtrée par les reins se réunit généralement dans une poche ou réservoir appelé vessie, pour être expulsée au dehors d'une manière intermittente.

L'étude approfondie de l'urine (c'est le nom qu'on donne à ce liquide) offre un très grand intérêt à divers points de vue. C'est par elle que l'on peut se rendre compte, en partie au moins, des phénomènes chimico-biologiques de l'organisme. Elle renferme, en effet, les termes des diverses réactions chimiques qui ont leur siège dans les liquides, les organes et la profondeur des tissus. Sa composition varie constamment et sous l'influence d'une foule de conditions : aussi cette composition peut-elle fournir de précieuses indications sur l'état physiologique ou plus ou moins pathologique du corps, sur la nature des réactions qui s'y passent, sur celle des altérations dont il souffre, sur leur marche ascendante ou descendante. C'est là une donnée de premier ordre, que l'on cherche à acquérir avec le plus de précision possible, aussi bien pour aider à la solution de la plupart des questions posées par la physiologie animale que pour guider le diagnostic et le pronostic en cas de maladies.

Urine physiologique chez l'homme. — Suivant la quantité de boissons absorbées, la quantité d'urine sécrétée en vingt-quatre heures par un homme adulte d'un poids moyen de 70 kilogrammes peut varier de 800 à 1500 et même 2000 centimètres cubes et plus. En moyenne, on admet 20 centimètres cubes par kilogramme en vingt-quatre heures avec une alimentation solide et liquide moyenne. L'état de dilution change nécessairement avec le moment de la prise. Ainsi la densité de

l'urine oscille généralement entre 1,015 et 1,025, mais elle peut descendre à 1,005 et monter à 1,03.

Elle est limpide, de couleur jaune ambré, allant du jaune pâle au jaune-rougeâtre, de saveur saline un peu amère, d'une odeur spéciale un peu aromatique, surtout au moment de l'émission. Sa réaction est acide dans la plupart des cas ; elle a cependant été trouvée neutre et même alcaline, sans que pour cela on ait pu conclure à une affection réelle des reins, de la vessie ou d'autres organes.

Composition normale de l'urine. — Outre l'eau qui y entre dans la proportion d'environ 95,2 pour 100, les principaux produits que renferme l'urine sont : 1° l'urée ou carbamide CH^4Az^2O, de 1 à 2,5 pour 100 ; 2° l'acide urique, la créatine et la créatinine, l'acide hippurique, la xanthine, des matières extractives azotées et non azotées, des acides gras, de la mucine, du glucose, du phénol.

Ces divers produits n'ont qu'une importance assez faible comme masse, comme l'indiquent les nombres moyens suivants :

Acide urique.	0,04	pour 100
— hippurique.	0,10	—
Créatine et créatinine.	0,10	—
Xanthine	0,003	—
Matières extractives et colorantes. . .	0,54	—
Acides gras, Phénol . . , Mucine . . , Glucose	traces	

A côté de ces matières organiques, l'urine tient en dissolution des sels minéraux formant ensemble environ 1,55 pour 100 et parmi lesquels les plus importants sont :

Le sel marin	1,023
Les sulfates alcalins..	0,31
Les phosphates alcalino-terreux	0,076
Les phosphates alcalins.	0,143
	1,55

On y trouve encore des traces de fer, d'ammoniaque, de silice.

L'urée, dont la proportion est la plus forte (la dose sécrétée en vingt-quatre heures par un adulte est d'environ 31 grammes), a été étudiée au point de vue chimique ; nous ne nous en occuperons ici que pour indiquer les meilleures méthodes de dosage dans l'urine. Cette opération a une grande importance, car on admet que l'urée est la principale source d'élimination de l'azote provenant des matières azotées brûlées dans l'organisme. Une augmentation ou une diminution dans l'excrétion de l'urée peut servir d'indication et de mesure des variations dans

la combustion intraorganique. Nous aurons aussi à rechercher où l'urée prend sa source.

Il en est de même de l'acide urique, de l'acide hippurique, de la xanthine, déjà étudiés en chimie générale.

La créatine et la créatinine seront l'objet d'un paragraphe spécial, annexé à l'histoire du tissu musculaire, où ces corps ont été signalés d'abord et où ils se forment.

En fait de matières organiques, nous n'avons donc à fixer notre attention que sur les pigments urinaires.

Matières colorantes de l'urine. — L'urine doit sa couleur jaune ambré plus ou moins intense à plusieurs matières colorantes, dont la plus importante et la plus constante a reçu les noms d'*urochrome* ou d'*urobiline*.

Nous avons déjà eu l'occasion d'en parler à propos des pigments biliaires, auxquels elle se rattache nettement par un mode de transformation très simple. Nous avons vu, en effet, que l'hydrobilirubine formée par l'action de l'amalgame de sodium sur la bilirubine en solution alcaline, d'après l'équation

$$2(C^{16}H^{18}Az^2O^3) + H^2O - H^2 = C^{32}H^{40}Az^2O^6,$$

est, d'après les recherches de Maly, identique avec l'urobiline.

Jaffé a extrait l'urobiline de l'urine en ajoutant à celle-ci un excès d'ammoniaque. La liqueur est filtrée et traitée par une solution de chlorure de zinc. Le précipité fourni par ce réactif est successivement lavé à l'eau froide et à l'eau chaude, puis épuisé par l'alcool chaud. Le résidu séché et pulvérisé est traité par l'ammoniaque; la solution ammoniacale additionnée d'acétate de plomb donne un précipité rouge, qu'on lave à l'eau froide et qu'on traite ensuite par l'alcool additionné d'acide sulfurique (en proportions convenables) ; on filtre et on évapore.

Méhu précipite l'urobiline en acidulant l'urine avec 2 grammes d'acide sulfurique par litre et en saturant le liquide avec du sulfate d'ammoniaque ; le précipité est recueilli sur filtre et lavé avec une solution saturée de sulfate d'ammoniaque, puis repris par l'alcool, qui dissout l'urobiline. En ajoutant du chlorure de zinc à la solution alcoolique, on voit apparaître la fluorescence verte, même sans le concours de l'ammoniaque. L'urine urobilique conservée à l'air se colore peu à peu en brun par oxydation.

La méthode précédente ne donne alors plus de bons rendements.

Elle peut également servir à l'extraction de l'urobiline contenue dans l'extrait aqueux des matières fécales.

[illegible]wski opère de la façon suivante la recherche de l'urobiline dans

l'urine : 100 centimètres cubes d'urine sont agités doucement avec de l'éther pur exempt d'alcool. On décante la couche éthérée colorée. Après évaporation de l'éther, on dissout le résidu dans quelques centimètres cubes d'alcool absolu. La solution rose ainsi obtenue offre une fluorescence verte et donne le spectre de l'urobiline.

La coloration rose qui se développe quand on ajoute de l'acide acétique à de l'urine faiblement albumineuse est fréquemment due à l'urobiline. Par ce moyen très simple Salkowski a pu démontrer la présence de ce pigment dans beaucoup d'urines fraîches normales. Cependant les résultats n'ont pas toujours été positifs.

C'est surtout dans les maladies ayant parmi leurs symptômes un état fébrile plus ou moins prononcé que l'urobiline de Jaffé a été nettement retrouvée.

En se fondant sur des observations spectroscopiques, Mac Munn distingue plusieurs espèces d'urobilines (en donnant ce nom à divers dérivés de la bilirubine), qu'il prétend avoir isolées de l'urine dans des cas pathologiques ou normaux, au moyen d'un même procédé, consistant à précipiter l'urine par l'acétate neutre et par le sous-acétate de plomb. Les deux précipités réunis sont décomposés par l'alcool sulfurique. Le liquide est agité avec le chloroforme ; après addition d'eau, on sépare le chloroforme, qu'on évapore.

Le résidu est repris par le chloroforme et la solution est de nouveau évaporée ; cette opération est répétée plusieurs fois.

L'urobiline des fébricitants ainsi isolée est identique avec l'urobiline de Jaffé et avec l'hydrobilirubine de Maly. Elle se présente sous la forme d'une poudre amorphe, brillante, de couleur rouge-brun. La solution chloroformique est rouge et devient jaune par addition d'un alcali. La solution éthérée, examinée au spectroscope, présente : 1° deux raies d'absorption *d*, faibles, placées à droite et à gauche de la raie D (604 λ à 592 λ et 568 à 552 λ [1]), qui sont peut-être dues à l'influence d'un peu d'acide ; 2° une raie γ près de F (507 à 479 λ), dont la largeur varie avec la concentration.

La raie γ se déplace vers le rouge après addition d'alcali et occupe alors la position 517 à 502 λ. L'ammoniaque éteint la raie γ située près de F et remplace les deux raies *d* par une raie unique nouvelle (592 à 564 λ).

Mac Munn pense que l'urobiline fébrile n'est pas un produit de réduction de la bilirubine, mais un produit d'oxydation intermédiaire. Cette opinion est difficile à concilier avec l'expérience de Maly, qui l'a obtenue par l'action de l'amalgame de sodium sur la bilirubine.

1. λ est la longueur d'onde exprimée en millionièmes de millimètre.

L'urobiline fébrile n'apparaît souvent dans l'urine des fébricitants qu'après l'action d'un acide, ce qui semble indiquer qu'elle se forme par dédoublement d'un chromogène.

L'urobiline de l'urine normale se trouve en faible proportion et accompagnée de son chromogène. C'est un pigment jaune-brun. Les alcalis rougissent ses solutions. La raie d'absorption γ près de F est moins nette et moins foncée que celle de l'urobiline fébrile; elle apparaît entre 507 et 482 λ. Les alcalis l'annulent, les acides la restituent. On voit quelquefois une raie faible en D. La solution alcoolique devient rouge par addition de chlorure de zinc; on observe alors une bande nette et étroite rapprochée du rouge; l'extrémité violette du spectre est éclaircie; si l'on ajoute de l'alcali, la nuance passe au jaune et fournit la raie *d* de l'urobiline fébrile.

La solution alcoolique d'urobiline normale étant traitée pendant quelque temps par l'amalgame de sodium, puis acidulée avec de l'acide chlorhydrique et agitée avec du chloroforme, cède à ce liquide un pigment qui le colore en brun. Ce pigment examiné au spectroscope, en solution alcoolique alcaline, présente les deux raies *d* (à droite et à gauche de D) de l'urobiline fébrile[1].

Mac Munn appelle *urobiline intermédiaire* un pigment isolé par le procédé décrit plus haut et rencontré dans un cas de pleurésie. Il est jaune-rougeâtre; il présente les caractères de solubilité de l'urobiline fébrile; il donne comme elle les deux raies *d* près de D par la seule action d'une lessive de soude. Pour le reste, elle est placée entre les deux urobilines (normale et fébrile).

Le même auteur a encore signalé dans l'urine deux autres pigments, auxquels il donne les noms d'*urohématine* et d'*urolutéine*.

L'*urohématine*, isolée comme il est dit plus haut, a été rencontrée dans un cas de rhumatisme subaigu. L'urine de couleur rouge foncé

1. Mac Munn dit avoir préparé l'urobiline normale avec l'hématine, en procédant comme il suit : Une solution d'hématine acide, obtenue en faisant réagir sur le sang défibriné 2 parties d'acide sulfurique dissous dans 35 parties d'alcool, est traitée par l'eau oxygénée jusqu'à développement d'une coloration jaune-brun. Cette solution n'offre alors plus qu'une bande (507 à 484 λ), qui se comporte, sous l'influence de divers réactifs, comme la bande équivalente de l'urobiline normale. L'oxydation de l'hématine peut aussi être effectuée dans une solution chloroformique acide. Si on traite longtemps à une douce chaleur, par l'amalgame de sodium, la solution de ce pigment artificiel dans l'alcool étendu, et si, après avoir acidulé à l'acide sulfurique, on agite avec du chloroforme, le résidu chloroformique offrira les caractères spectroscopiques de l'urobiline fébrile (raie γ près de F). En employant un acide sulfurique plus concentré (2 parties pour 12 d'alcool), on observe aussi la double raie *d* à droite et à gauche de D.

D'après Mac Munn l'urobiline normale se distinguerait de la cholétéline par une transformation moins aisée en urobiline fébrile par voie de réduction. La bande étroite que le chlorure de zinc développe dans les solutions alcooliques n'apparaît, avec la cholétéline et avec les pigments dérivés de l'hématine, qu'après l'intervention préalable d'une réduction (amalgame de sodium).

offrait une bande obscure placée entre 507 et 480 λ. Après addition de soude, cette bande se déplaçait et allait de 513 à 491 λ.

La solution alcoolique ou chloroformique du pigment présentait la bande γ près F (507 à 484 λ) et, outre cela, deux bandes en C et en D et deux bandes entre D et E. L'addition de soude ou d'ammoniaque provoquait le déplacement de toutes ces bandes un peu vers le rouge. Après action de l'amalgame de sodium, la coloration s'affaiblit. Le spectre montre encore cinq raies et trois après addition d'acide chlorhydrique.

L'urohématine est soluble dans l'éther, la benzine, insoluble dans le sulfure de carbone. Elle est plus brune que l'urobiline fébrile et se rapproche davantage de l'hématine acide. On peut du reste la préparer avec ce corps en traitant, par le zinc, à une douce chaleur sa solution dans l'alcool sulfurique et en agitant avec le chloroforme ou en traitant par l'amalgame de sodium une solution chloroformique d'hématine.

L'*urolutéine* accompagne souvent l'urobiline; elle a été isolée par le même procédé. Elle est brune, ses solutions donnent deux raies *d* faibles, une raie entre *b* et D et une autre près de F qui disparaît par addition d'ammoniaque.

Les distinctions établies par Mac Munn en se fondant uniquement sur des caractères spectroscopiques ne nous semblent pas suffisamment justifiées et il n'est nullement prouvé que l'on n'ait pas eu affaire à des mélanges.

Suivant Plösz, l'urine humaine chauffée avec de l'acide chlorhydrique, au contact de l'air, se colore en brun foncé ou en rouge-brun. Agitée ensuite avec du chloroforme ou de l'éther, elle cède à ces dissolvants de l'uroglaucine ou indigotine, si l'urine est capable d'en donner (voir plus loin), de l'urobiline et un pigment rouge déjà signalé par le même auteur dans l'urine néphrétique et péritonique.

Pour séparer le pigment rouge auquel Plösz donne le nom d'*urorubine*, on évapore l'éther et on lave à l'eau chaude le résidu, puis on redissout dans l'éther et on agite avec une solution alcaline qui s'empare de l'urobiline et laisse l'urorubine dans l'éther. En distillant, on obtient le pigment sous la forme d'une masse rouge-cerise, cassante, indistinctement cristalline, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme qu'elle colore en rouge-grenat. Ses solutions absorbent la lumière de D en F. Les acides minéraux la décomposent et la décolorent ; il en est de même de l'étain avec l'acide chlorhydrique. L'urorubine n'existe pas toute formée dans l'urine; elle s'y trouve à l'état de chromogène; elle est généralement accompagnée d'uroglaucine (indigotine). Plösz l'a trouvée en proportions notables dans l'urine d'une hystérique et dans un cas d'iléus. Une nourriture végétale la fai-

sait disparaître presque entièrement; sous l'influence d'une nourriture animale elle se reproduisait de nouveau.

L'urine bouillie avec l'acide chlorhydrique, à l'air, et épuisée par agitation avec l'éther, n'est pas encore décolorée. Elle cède dans cet état à l'alcool amylique un nouveau pigment, qui reste après évaporation de l'alcool amylique sous la forme d'une masse brun-noirâtre, qui paraît être identique avec l'urorhodine de Heller et l'uromélanine de Thudicum.

Ce pigment se trouve dans toutes les urines, mais seulement à l'état d'un chromogène incolore. En effet, l'urine agitée avec de l'alcool amylique, avant le traitement à l'acide chlorhydrique, ne colore pas ce dissolvant. Cependant l'alcool amylique décanté prend une teinte brune quand on le chauffe avec de l'acide chlorhydrique et laisse alors, après évaporation, un résidu brun d'uromélanine.

L'uromélanine est à peu près insoluble dans l'eau et les acides, dans l'éther et le chloroforme; elle est plus soluble dans l'alcool éthylique et surtout dans l'alcool amylique. Une lessive chaude de soude la dissout assez bien : l'acide azotique la détruit. Par distillation sèche elle donne des produits pyrroliques.

Suivant Plösz, l'urine normale pourrait fournir beaucoup d'uromélanine (5 à 6 grammes en vingt-quatre heures).

Nencki et Sieber ont observé le développement d'une belle teinte rose dans une urine diabétique, après addition d'acide chlorhydrique exempt de chlore. Le même phénomène a été observé dans l'urine de divers malades affectés de chlorose, de néphrite, de typhus. L'urine normale ne le donne pas. Si l'on agite l'urine devenue rose avec de l'alcool amylique, à froid, on obtient une solution amylique rouge, offrant une raie d'absorption caractéristique dans le vert, entre D et E. Il est probable que cette matière colorante est sécrétée sous la forme d'un chromogène sulfoconjugué, se dédoublant déjà à froid par les acides. L'éther, le chloroforme, la benzine, le sulfure de carbone n'enlèvent pas le pigment (uroroséine) à l'urine devenue rose; l'éther acétique l'enlève difficilement.

L'ammoniaque et les alcalis détruisent de suite la couleur, qui est instable. L'urine rouge acide pâlit au bout de quelques heures, par évaporation et par putréfaction.

L'uroroséine se rapproche de la fuchsine, qui présente une raie d'absorption analogue, mais plus près du violet. Le dérivé sulfoconjugué de la rosaniline a une raie exactement semblable à celle de l'uroroséine, mais il est loin d'être aussi instable.

Indogène. — On trouve dans l'urine normale, mais en petites quantités seulement, plus souvent dans certaines urines pathologiques, une

bstance incolore, susceptible de se transformer en une matière colo-
ıte bleue lorsque, après avoir ajouté à l'urine de l'acide chlorhydrique,
oxyde avec précaution par une solution de chlorure de chaux. La
ıtière bleue ainsi formée peut être extraite par agitation avec l'éther
avec le chloroforme qui la dissolvent. Elle a été envisagée comme
ınt de l'indigotine. Nous devons faire remarquer cependant que l'in-
ɔotine n'est pas sensiblement soluble dans l'éther ou le chloroforme.
ssi la désignerons-nous sous le nom d'*uroglaucine*, tout en recon-
issant que, si elle n'est pas identique avec le pigment de l'indigo, elle
n rapproche par beaucoup de caractères et appartient à la même
nille. On a supposé que le générateur de l'indigo de l'urine était
ɜntique à l'indican, espèce de glucoside contenu dans les plantes à
ligo, qui se dédouble par fermentation en indiglucine et en indigo-
ıe. On sait aujourd'hui que le chromogène indigotique de l'urine
t le sel de potassium de l'acide indoxylsulfurique.

Pour rechercher rapidement le chromogène indigotique ou l'indogène
ns une urine, il suffit, d'après Senator, de mélanger 10 à 15 centi-
ètres cubes d'urine avec son volume d'acide chlorhydrique concentré
d'ajouter ensuite peu à peu et goutte à goutte une solution concen-
ée de chlorure de chaux jusqu'à ce que la coloration bleue qui se
ɜveloppe n'augmente plus; on agite avec le chloroforme et on mesure
ılorimétriquement la nuance.

On peut aussi ajouter à l'urine son volume d'acide chlorhydrique con-
ɜntré, du chloroforme et ensuite goutte à goutte une solution de chlo-
ıre de chaux ou une solution à 1/2 pour 100 de permanganate de
otasse.

Ou bien on porte à l'ébullition 30 centimètres cubes d'urine addition-
és d'un égal volume d'acide chlorhydrique concentré, après avoir
jouté 1 à 2 gouttes d'acide nitrique étendu. Le mélange prend une
ɜinte de plus en plus foncée, finalement brune avec une teinte rouge-
iolacé, s'il y a beaucoup d'indogène. Après refroidissement, on agite
vec de l'éther, qui se recouvre d'une écume bleue appréciable.

L'éther lui-même prend une teinte rose, ou rouge-carmin ou violette.
'our aider à la séparation de la couche éthérée, il suffit d'ajouter quel-
ues gouttes d'alcool. La plus petite quantité d'indigo se reconnaît à la
elle couleur bleue de la couche supérieure, d'où se précipite peu à peu
e l'indigo bleu, se réunissant à la ligne de partage des deux liquides,
ındis que l'éther reste coloré en rouge par du rouge d'indigo.

Cependant, d'après Thudicum, la matière colorante rouge que l'on
oit apparaître en même temps que l'indigotine après le dédoublement
le l'éther sulfurique ne serait pas identique avec le rouge d'indigo ; il
ıe renfermerait pas d'azote (?).

Salk dose l'indigotine contenue dans l'urine sous forme de chromogène indoxylsulfurique en opérant sur 10 centimètres cubes d'urine (si l'urine est très riche en indogène, on n'en emploie que 5 centimètres cubes ou 2,5 que l'on étend à 10 centimètres cubes) et en ajoutant 10 centimètres cubes d'acide chlorhydrique On détermine par un essai préalable combien il convient d'ajouter de la solution du chlorure de chaux pour oxyder complètement. Lorsque la réaction est terminée, on ajoute de la soude. Le précipité formé entraîne tout l'indigo et le liquide peut être filtré. Après lavage et dessiccation à température peu élevée, le filtre est découpé et épuisé par le chloroforme chaud, tant qu'il se dissout de la couleur.

On mesure le volume de la solution chloroformique et on compare sa teinte à celle d'une solution chloroformique titrée d'indigotine pure.

On emploie à cet effet deux petites caisses rectangulaires en verre de mêmes dimensions, disposées sur un papier blanc. On a trouvé ainsi pour 100 centimètres cubes d'urine 27,7 milligrammes d'indigo.

On est arrivé à séparer à l'état de pureté l'indoxylsulfate de potasse contenu dans l'urine. Hoppe-Seyler propose la méthode suivante, qui est une modification de celle de Baumann et Brieger : L'urine est évaporée à consistance sirupeuse peu épaisse; le produit est précipité par l'alcool à 96 pour 100. Le liquide filtré est additionné de son volume d'éther. On décante après vingt-quatre heures le liquide clair et on précipite à froid par une solution alcoolique concentrée d'acide oxalique; on filtre rapidement et on ajoute une solution concentrée de carbonate de potasse, jusqu'à réaction faiblement alcaline. On filtre et on distille l'éther; le résidu liquide est évaporé à 100°, repris à froid par l'alcool absolu et abandonné pendant vingt-quatre heures. Le précipité filtré est bouilli avec de l'alcool à 96 pour 100 et la solution est abandonnée à cristallisation. On filtre et on précipite par l'éther, en enlevant rapidement le dépôt emplastique qui se forme de suite, puis on abandonne le liquide pendant longtemps à basse température. Il se sépare des lamelles d'idoxylsulfate de potassium, que l'on purifie par recristallisation dans l'alcool chaud. L'analyse de ce sel conduit à la formule

$$C^8H^6AzS\Theta^4K.$$

On doit l'envisager comme le sel de potassium de l'éther sulfurique acide d'un indolhydroxyle $C^8H^6(\Theta H)Az$.

Il ressemble au point de vue chimique au phénylsulfate de potassium $S\Theta^4KC^6H^5$. Chauffé avec de l'acide chlorhydrique étendu, il se dédouble en acide sulfurique et en un phénol (indoxyle) :

$$C^8H^6AzS\Theta^4K + H^2\Theta = S\Theta^4KH + C^8H^6Az.\Theta H.$$

Cet indoxyle se condense facilement sous forme de matière colorante rouge. Les agents oxydants (Fe^2Cl^6; Cl aq; ClΘH) le convertissent en indigo :

$$2(C^8H^6AzΘH) + Θ^2 = C^{16}H^{10}Az^2Θ^2 + 2H^2Θ.$$

Chauffé en solution aqueuse neutre entre 120 et 130°, il se décompose avec production d'un précipité brun qui renferme de l'indigotine et une matière colorante rouge; la solution aqueuse retient du sulfate acide de potassium.

En présence de la potasse caustique, le sel résiste aussi bien à la décomposition que le sulfate acide de phényle et n'est pas altéré à 170°.

Chauffé rapidement à l'état sec dans un tube à essai, il émet des vapeurs pourpres d'indigotine.

La coloration plus ou moins rouge-brun que présente l'urine riche en acide indoxylsulfurique n'est pas due à ce dernier corps, mais à des dérivés plus oxydés de l'indol formés au sein de l'économie; ils sont par rapport à l'acide indoxylsulfurique dans les mêmes relations que les pigments bruns, verts ou noirs de l'urine carbolique vis-à-vis de l'acide phénylsulfurique[1].

On s'accorde généralement à attribuer l'origine de l'indogène (acide indoxylsulfurique) à l'indol formé pendant la digestion pancréatique des matières albuminoïdes, formation qui est due elle-même non à l'action d'un ferment soluble digestif, contenu dans le pancréas, mais à celle de ferments figurés, de microbes qui se développent si aisément dans le suc pancréatique alcalin.

Jaffé a observé le premier qu'après injection d'indol dans l'organisme on voit apparaître des quantités notables d'indogène dans l'urine. L'excrétion se produit peu d'heures après l'injection et cesse en général après vingt-quatre heures.

L'indol formé dans le tube digestif est en majorité éliminé par les matières fécales, auxquelles il communique son odeur caractéristique. Une petite portion de ce corps est cependant résorbée et éliminée par les urines sous forme d'acide indoxylsulfurique. L'indogène sécrété normalement par les reins varie en quantité avec la nature de l'alimentation. Il est plus abondant avec une nourriture azotée qu'avec une nourriture non azotée; dans ce cas on n'en trouve plus que des traces. Pendant l'inanition, la sécrétion de l'indogène persiste jusqu'à la mort, mais elle est très minime.

1. Après ingestion de phénol, l'urine présente fréquemment une coloration foncée, qui est surtout due à la production d'hydroquinone. L'hydroquinone formée dans l'organisme aux dépens du phénol est transformée en partie en produits colorés, mais elle se retrouve pour la majeure partie en combinaison éthérée avec l'acide sulfurique, combinaison d'où elle peut aisément être séparée.

Si l'excrétion par l'extrémité du gros intestin est enrayée, la proportion d'indogène augmente beaucoup.

Dans certaines conditions pathologiques on constate une hypersécrétion notable d'indogène ; ainsi dans toutes les affections qui gênent le mouvement péristaltique de l'intestin. Dans ces cas la dose d'indogène peut devenir 10 à 15 fois plus forte qu'à l'état normal. Sur des chiens bien nourris, ayant reçu, quinze à vingt heures avant l'opération, une portion de viande assez importante, on pratique la ligature de l'intestin grêle. On constate dans l'urine émise pendant les vingt-quatre heures suivantes une faible augmentation dans la dose d'indogène ; plus tard on constate une hypersécrétion très marquée[1] de ce corps.

En liant le gros intestin soit à l'origine, soit à l'extrémité inférieure du colon l'augmentation n'est pas aussi marquée [2].

Dans les péritonites de diverses origines, on constate aussi une augmentation sensible de l'indogène, ainsi que dans certains cas de diarrhée.

En administrant à un lapin de l'orthonitrophénylpropiolate de soude Hoppe-Seyler a trouvé dans l'urine, au bout de quelques heures, des quantités notables de matières indogéniques. L'influence disparaît après deux jours. En même temps on constate une augmentation parallèle des éthers sulfuriques acides. Dans quelques cas l'acide sulfurique à l'état de sulfate alcalin disparaît entièrement et tout le soufre éliminé se trouve à l'état d'éther indoxylique.

C'est surtout pendant les maladies chroniques, accompagnées de con-

1. *Avant la ligature.* — *Après la ligature.*

	Quantité d'indogène par jour.	Quantité d'indogène par jour
N° 1	3,9 milligrammes.	1er jour. . . . 12,5 milligrammes. 2e et 3e jour. . 76,0 — 4e et 5e —. . 88,0 — 6e et 7e —. . 22,1 —
N° 2	très peu.	1er jour. . . . 20,0 — 2e — . . . . 40,5 — 3e et 4e jour. . 86,0 — 5e — . . . . 31,0 —

2. *Quantité d'indogène sécrété par jour.*

	Avant ligature du gros intestin	Après ligature du gros intestin.
N° 1	9,0 milligrammes.	1er jour. . . . 15,0 milligrammes. 2e — . . . . 24,0 — 3e et 4e jour. . 25,0 — 5e et 6e — . . 22,0 —
N° 2	très peu.	1er jour. . . . 11,0 — 2e — . . . . 24,0 — 3e — . . . . 38,0 — 4e — . . . . 19,0 —

ɔmption et d'inanition, que l'on voit l'indogène augmenter dans l'urine, otamment dans les cas de cancer de l'estomac.

Müller propose de mesurer la quantité d'indogène contenue dans ne urine par la méthode photométrique, comme Vierordt l'avait déjà it avant lui.

On mélange 3 volumes d'urine à 1 ou 2 volumes d'une solution de ous-acétate de plomb à 15 pour 100. Après filtration on ajoute à 0 centimètres cubes du liquide 20 centimètres cubes d'acide chlorhyrique concentré et puis peu à peu et goutte à goutte une solution tendue de chlorure de chaux. Afin de bien saisir le moment où l'oxyation est complète, on opère avec trois solutions d'égal volume : à la remière on ajoute 1 goutte, à la seconde 2 gouttes, à la troisième ' gouttes d'hypochlorite, et on agite. Si après quelques instants de epos la troisième épreuve paraît plus colorée que la deuxième, on joute 3 gouttes à la première (en tout 4 gouttes), et on continue ainsi 3 gouttes à la deuxième et 3 gouttes à la troisième, etc.) jusqu'à ce ue le liquide passe par le vert et le violet et que la nuance ne fonce lus. On agite alors à plusieurs reprises avec de petites quantités de hloroforme et on dose par la méthode spectrophotométrique la quanité d'indigo. Müller a ainsi trouvé chez le chien et le chat :

Nourriture.	Indigo secrété par jour. Chat.	Chien.
Pois.	0,65 grammes.	1,049 grammes.
Viande	4,82 —	11,232 —
Féculents. . . .	1,13 —	1,98 —
Inanition. . . .	1,36 —	6,69 — [1].

La sécrétion abondante d'indogène qui est la conséquence de la nutri-ɔn diminue rapidement lorsqu'on remplace celle-ci par des féculents, si ensuite on passe au jeûne, cette sécrétion augmente de nouveau, ns atteindre la valeur qu'elle avait avec la viande.

Il est à remarquer qu'avec les pois, riches en azote, l'indogène est 's peu abondant.

Pendant l'alimentation féculente l'intestin reçoit plus de sécrétions testinales azotées que pendant le jeûne. On doit donc admettre que

[1]. Pour doser photométriquement l'indigo de l'urine, on procède comme pour le dosage l'hémoglobine, en mesurant une fois pour toutes avec une solution titrée de carmin d'indigo constante d'absorption pour une région déterminée du spectre et en mesurant ensuite dans que cas particulier le coefficient d'extinction pour cette région. On a soin de choisir la ion du spectre la plus sensible pour la matière colorante que l'on a en vue; pour l'indigo e est comprise entre C15D et C65D. En effet, avec une solution de carmin d'indigo l'abption, peu sensible en *a*, augmente rapidement à partir de F*a* et atteint un maximum entre 5D et C65D, lieu de la seule raie de ce spectre; puis elle diminue d'abord très vite et suite plus lentement. Dans le vert, le bleu et le bleu-violet les valeurs d'absorption sont ules et 8 fois plus petites qu'à la limite maximum.

c'est grâce à la prépondérance de phénomènes spéciaux de fermentation que la décomposition des matières albuminoïdes en indol est enrayée.

On sait que cette décomposition est le fait de microbes. Or Enherich a constaté qu'avec une alimentation purement lactée il n'y avait pas de microbes actifs dans l'intestin, tandis qu'avec une nourriture animale (viande) ou pendant le jeûne les matières fécales contiennent des micro-organismes liquéfiant l'albumine et donnant de l'indol. D'où provient l'indogène et par conséquent l'indol pendant le jeûne? Est-ce, comme l'avait d'abord cru Salkowski, qui est revenu de cette opinion, dans les tissus mêmes, par suite d'une fermentation intraorganique des matières protéiques? Dans ce cas on devrait retrouver des traces d'indol dans les muscles; or on n'en constate point, tandis que les matières fécales en renferment abondamment. Il est évident, d'après cela, que l'indol nécessaire à la formation de l'acide-éther indoxylsulfurique se forme dans l'intestin seulement en utilisant les matières premières riches en azote fournies par les sécrétions et les excrétions.

Giacosa a découvert récemment une nouvelle matière colorante normale dans l'urine. Le chromogène de ce pigment se rencontre régulièrement dans l'urine humaine, dans celle du chien et du lapin et peut être isolé soit au moyen de l'alcool amylique, soit par précipitation au moyen du sous-acétate de plomb. L'urine est d'abord précipitée par l'acétate neutre de plomb, on filtre et on enlève l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré; on chasse l'hydrogène sulfuré par ébullition et après refroidissement on ajoute 8/10 de volume d'acide chlorhydrique (D = 1,19); après quelques minutes, le mélange, qui est devenu rose, est agité avec son volume d'alcool amylique.

On décante au bout d'une heure l'alcool amylique, qui a pris une couleur rouge-rubis; on lave à l'eau pour enlever l'acide et on distille l'alcool amylique. Le résidu est lavé à l'eau tiède et à l'eau ammoniacale, séché et traité par l'alcool et l'éther absolus. L'éther est évaporé, le résidu est lavé à l'eau faiblement ammoniacale, puis à l'eau pure, séché et repris par l'éther. Ces opérations sont répétées plusieurs fois. On obtient aussi une masse brune, solide à la température ordinaire, qui cristallise à la longue dans une cloche, au-dessus de l'acide sulfurique. Elle fond à 100-120° en dégageant de l'alcool amylique. Les solutions dans l'alcool, l'alcool amylique et l'éther sont dépourvues de bandes d'absorption, tandis que l'uroroséine de Nencki et Sieber présente une raie entre D et E. Les solutions éthérées sont très faiblement fluorescentes (vert métallique); il en est de même des solutions chloroformiques. Les solutions amyliques sont à peine fluorescentes; celles dans l'alcool ordinaire ne le sont pas du tout. Cette matière colorante laisse

),45 pour 100 de cendre, presque exclusivement composée d'oxyde le fer. Elle est peut-être identique avec celle de Harley ou avec celle qui teint les cristaux d'acide urique. Giacosa l'envisage comme un résidu du dédoublement de l'hémoglobine dans le foie.

Baumstark dit avoir trouvé dans l'urine d'un lépreux deux pigments bien caractérisés, paraissant se trouver en relation de composition avec l'hématine. L'urine était rouge foncé et vers la fin de la maladie presque noire. Elle ne contenait ni produits biliaires, ni albumine, ni hémoglobine, ni hématine. Le spectre offrait les apparences de celui de l'oxyhémoglobine, avec les deux raies déplacées à gauche de D vers le rouge.

Cette urine soumise à la dialyse a donné un dépôt brun dans l'intérieur du dialyseur. Ce dépôt se dissolvait dans une lessive de soude. La solution acidulée précipitait des flocons bruns, tandis qu'il restait en solution une matière colorée en beau rouge-magenta, qui se précipitait par la dialyse du liquide.

Baumstark donne le nom d'*urofuscohématine* au pigment brun et le nom d'*urorubrohématine* au pigment rouge.

Le rendement en douze jours a été d'environ 2 grammes.

L'urorubrohématine aurait pour composition

$$C^{68}H^{62}Az^{8}Fe^{2}O^{20} + 16H^{2}O$$

et constituerait une masse noire, insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme, soluble dans les carbonates et les phosphates alcalins et dans l'alcool acidé. En solution acide elle présente une bande étroite avant D et une bande large après D. Dans les solutions alcalines, on observe une bande à droite de D, une autre près de E, une troisième bande large à droite de F et une bande à droite de G.

L'urofuscohématine aurait une composition représentée par la formule $C^{68}H^{76}Az^{8}O^{10} + 16H^{2}O$ et se présenterait sous la forme d'une masse noire, brillante, douée des mêmes caractères de solubilité que l'urorubrohématine. Elle ne donne pas de spectre nettement caractérisé ni de dichroïsme avec les sels de zinc. En solution alcaline elle laisse voir une ombre entre D et E et avant F.

Leube a observé chez un sujet atteint de cystite et d'ostéomalacie que l'urine exposée à l'air devenait de plus en plus foncée (violet foncé, presque noir). L'éther enlevait facilement le pigment en se colorant en rouge-violet foncé. Après évaporation, celui-ci se sépare sous forme de flocons noirs très solubles dans l'eau chaude, la benzine, le chloroforme et l'alcool. Les alcalis étendus enlèvent le pigment à la solution éthérée et prennent par là une teinte brun-rouge qui pâlit peu à peu et passe au jaune.

L'acide sulfurique concentré détruit ce produit immédiatement; l'acide chlorhydrique concentré le dissout sans altération. La poudre de zinc décolore sa solution alcoolique, qui reprend sa teinte par agitation à l'air. Le spectre n'offre pas de bandes, tout au plus une extinction diffuse entre E et G.

Outre les matières colorantes dont nous venons de parler, urobiline, uroroséine, uromélanine, indigotine et leurs chromogènes, l'urine peut contenir dans certains cas, notamment dans l'ictère, des matières colorantes biliaires, bilirubine, biliverdine, etc., et de l'hémoglobine.

Suivant Kunkel, lorsque l'hémoglobine se trouve dans le sang à l'état de dissolution (sang laqué), elle est sécrétée en nature par les reins (hémoglobinurie), à moins qu'elle ne puisse être complètement transformée en bilirubine dans le foie.

Dans le cas où les pigments biliaires pénètrent dans le sang, ils sont excrétés par les reins et se trouvent dans l'urine (bilirubinurie).

Si l'hémoglobine ou les matières colorantes biliaires se trouvent, pour une cause ou une autre, accumulés dans les tissus, elles sont sécrétées dans l'urine sous forme d'urobiline (urobilinurie).

On a indiqué plusieurs moyens pour reconnaître rapidement les matières colorantes biliaires dans l'urine.

Procédé Masset. — A 2 centimètres cubes d'urine on ajoute 2 à 3 gouttes d'acide sulfurique concentré, puis un petit cristal d'azotite de soude. En cas de présence de pigments biliaires, le liquide se colore en vert d'herbe; cette coloration est stable même à chaud. L'urine normale ne prend dans ces conditions qu'une teinte rose.

Fröhner se sert de la réaction de Gmelin, en remplaçant l'acide azotique concentré par de l'acide nitrique étendu de 2 à 3 parties d'eau, afin d'éviter une oxydation trop prompte et de laisser paraître le vert. Il a ainsi pu trouver les pigments biliaires dans l'urine des chiens dans diverses affections : ictère, catarrhe stomacal et intestinal, pneumonie, pleurésie, péritonite, etc.

D'après Stokvis, lorsque la réaction de Gmelin fait défaut, même avec les modifications diverses qu'on lui a fait subir (Fleish, Rosenbach, Lewen, etc.), on peut encore mettre en évidence les pigments biliaires de l'urine en procédant de la façon suivante : A 20 ou 30 centimètres cubes d'urine on ajoute 5 à 10 centimètres cubes d'une solution à 20 pour 100 d'acétate de zinc. Le précipité volumineux qui se forme contient tous les pigments biliaires lorsqu'on a fait disparaître par le carbonate de soude la forte réaction acide du liquide; il est réuni sur filtre, lavé et traité par l'ammoniaque. La solution ammoniacale qui passe présente, s'il y a des pigments biliaires, une fluorescence marquée et les raies caractéristiques de la cholécyanine.

Les matières colorantes biliaires en subissant l'oxydation intraorga-
que donnent un produit réductible en présence des alcalis et devenant
ır là rouge ou rose, couleur qui disparaît par l'agitation du liquide
ı contact de l'air; cette couleur est en outre caractérisée par une raie
'absorption dans le vert entre D et E.

L'urine contenant par elle-même des corps réducteurs, il suffit de la
ire bouillir avec une lessive de potasse. Dans le cas de la présence de
ımposés biliaires, il doit se former une coloration rouge qui disparaît
ır agitation au contact de l'air.

Pour terminer ce qui est relatif aux matières colorantes de l'urine,
ui souvent touchent de si près aux matières colorantes biliaires et qui
ıns tous les cas paraissent dériver d'une même origine, la matière colo-
ınte du sang, nous donnerons quelques indications sur les résultats
btenus par Vierordt dans l'étude photométrique des principales ré-
ions des spectres de l'hydrobilirubine, de la bilirubine, de la biliver-
ine et de la cholétéline obtenue par l'action de l'acide azoteux sur la
ilirubine.

Dans l'analyse et les recherches qualitatives, l'analyse spectrale ne
ermet plus de résoudre les questions d'identité ou de non-identité de
igments lorsque les spectres sont continus, c'est-à-dire n'offrent pas de
aximum ou de minimum d'absorption se révélant par des bandes ou
es raies obscures, séparées par des bandes plus lumineuses ; dans tous
s cas, elle ne se prête pas à des déterminations quantitatives.

Au contraire, la photométrie des diverses régions d'un spectre d'ab-
rption, qu'il y ait ou non des bandes et des raies, permet non seule-
ent d'établir qualitativement l'existence d'une matière colorante, mais
core d'en évaluer la dose, même avec de très petites quantités de
uide et des proportions presque impondérables de substance active.
Chaque matière colorante présente, en effet, pour une lumière de lon-
eur d'onde déterminée, un pouvoir absorbant spécial, qui est pour
e une caractéristique et la distingue nettement d'autres matières
orantes ayant en apparence la même teinte.

Si la matière colorante dont il s'agit a été isolée à l'état de pureté et
l'on a pu mesurer ses facultés d'absorption avec une solution à titre
ınu, la spectrophotométrie donnera les moyens d'établir la quantité
olue contenue dans le liquide à examiner.

Dans le cas contraire, elle ne pourra fournir que des mesures relatives
de comparaison par rapport à un liquide type ou normal.

1° Spectre d'absorption de l'hydrobilirubine : *a*, en solution dans
lcool faible.

Le spectre d'absorption commence, pour toutes les dilutions, à gauche
A (raie de Fraunhofer), à une distance de A qui est à peu près

Il est impossible de confondre la cholétéline et l'hydrobilirubine : les différences spectrales sont énormes.

Le spectre de la cholétéline n'a pas de raies ; celui de l'hydrobilirubine a une bande caractéristique entre E 63 F et F.

L'hydrobilirubine absorbe toutes les lumières plus fortement que la cholétéline :

A à α	3,2	fois plus
C15D à C65D	3,2	—
D 4E à D25E	5,0	—
E88E à E 8F	4,4	—
E63F à F	4	—
F87C à G10H	1,3	—

Dans la courbe de l'hydrobilirubine, l'absorption baisse de F à G : ce qui n'a pas lieu pour la cholétéline.

Une solution alcaline de biliverdine abandonnée à elle-même pendant cinquante-six jours s'éclaircit. L'examen spectral donne alors un résultat concordant avec celui qui est formé par un mélange de cholétéline et de biliverdine.

Éthers sulfuriques acides de l'urine. — L'urine des mammifères contient, à côté d'une certaine proportion de sulfates alcalins, les sels alcalins d'éthers sulfuriques acides se laissant dédoubler, par l'action simultanée de la chaleur et des acides minéraux forts, en acide sulfurique et en produits organiques divers, appartenant généralement à la classe des phénols aromatiques. L'apparition de ces corps offre un intérêt particulier au point de vue des réactions dont l'organisme est le siège.

Pour rechercher ces éthers acides et les doser, on commence par précipiter à chaud 50 centimètres cubes d'urine par du chlorure de baryum, en présence de l'acide acétique. Le précipité, qui renferme sous forme de sulfate de baryte tout l'acide sulfurique des sulfates alcalins contenus dans l'urine, est filtré, lavé, séché et pesé. Le liquide filtré et l'eau de lavage réunis sont additionnés d'acide chlorhydrique concentré et chauffé à nouveau. On voit apparaître un second précipité de sulfate de baryte, qui correspond à l'acide séparé de sa copule organique.

L'urine de cheval fournit toujours plus d'acide sulfurique copulé que d'acide sulfurique à l'état de sel (1,6 : 1).

Les urines de lapin, de chien et l'urine humaine contiennent aussi des sels d'éthers sulfuriques acides, mais en proportions beaucoup moindres que l'urine de cheval.

La matière organique copulée à l'acide sulfurique est variable ; jusqu'à présent on a signalé : le phénol, le paracrésol, la pyrocatéchine, l'indoxyle, le skatoxyle, l'acide hydroparacoumarique et l'acide oxy-

phénylacétique (ces deux derniers sont éliminés en grande partie à l'état de simples combinaisons salines et n'apparaissent qu'à très petites doses sous forme de combinaisons sulfuriques). Outre ces copules dont l'existence a été mise hors de doute, il y en a d'autres encore restant à l'état indéterminé.

La combinaison sulfophénolique de l'urine de cheval s'obtient en évaporant celle-ci à consistance sirupeuse, reprenant le résidu par l'alcool, filtrant et concentrant la solution alcoolique. Au bout de quelque temps de séjour dans un endroit froid, le liquide dépose une quantité assez notable de feuillets cristallins, que l'on purifie par recristallisation dans l'eau et dans l'alcool. On obtient ainsi des lamelles blanches et brillantes, dont les parties les plus solubles donnent à l'analyse des nombres répondant à la formule $C^6H^5SO^4K$ du phénylsulfate de potassium. Ce sel est insoluble dans l'alcool froid, très soluble dans l'eau. Chauffé avec les acides minéraux étendus, il se dédouble en phénol et acide sulfurique :

$$C^6H^5 . SO^4K + H^2O = C^6H^5 . OH + SO^4KH.$$

L'acide phénique introduit dans l'économie animale est excrété en grande partie dans l'urine sous forme de phénylsulfate.

L'urine est concentrée et traitée par l'alcool absolu. Le liquide filtré est précipité par une solution alcoolique d'acide oxalique; on ajoute son volume d'éther au liquide, on filtre et on neutralise avec du carbonate de potasse. La solution concentrée davantage se prend en masse cristalline, d'où l'on peut extraire le phénylsulfate de potassium pur par cristallisations répétées.

Après ingestion abondante de phénol, l'acide sulfurique salin disparaît complètement de l'urine et est remplacé par de l'acide sulfurique copulé au phénol.

L'acide phénylsulfurique se forme dans l'organisme aux dépens de l'acide sulfurique préexistant à l'état de sel. En effet, si l'on administre à un chien du sulfate de soude et une forte dose de phénol, tout l'acide sulfurique du sel de Glauber ingéré se retrouve à l'état de phénylsulfate. On a donc la réaction

$$C^6H^5 . OH + SO^4Na^2 = NaOH + SO^4Na^6H^5.$$

Outre l'acide phénylsulfurique, on trouve dans les organes, dans le sang et dans l'urine des animaux empoisonnés par le phénol une seconde substance capable de se dédoubler en phénol.

Les phénylsulfates alcalins ne sont pas vénéneux et, comme les sulfates alcalins favorisent leur production aux dépens du phénol,

Il est impossible de confondre la cholétéline et l'hydrobilirubine : les différences spectrales sont énormes.

Le spectre de la cholétéline n'a pas de raies ; celui de l'hydrobilirubine a une bande caractéristique entre E 65 F et F.

L'hydrobilirubine absorbe toutes les lumières plus fortement que la cholétéline :

A à α	3,2	fois plus
C 15 D à C 65 D	3,2	—
D 4E à D 25 E	5,0	—
E 88 E à E 8 F	4,4	—
E 65 F à F	4	—
F 87 C à G 10 H	1,5	—

Dans la courbe de l'hydrobilirubine, l'absorption baisse de F à G : ce qui n'a pas lieu pour la cholétéline.

Une solution alcaline de biliverdine abandonnée à elle-même pendant cinquante-six jours s'éclaircit. L'examen spectral donne alors un résultat concordant avec celui qui est formé par un mélange de cholétéline et de biliverdine.

Éthers sulfuriques acides de l'urine. — L'urine des mammifères contient, à côté d'une certaine proportion de sulfates alcalins, les sels alcalins d'éthers sulfuriques acides se laissant dédoubler, par l'action simultanée de la chaleur et des acides minéraux forts, en acide sulfurique et en produits organiques divers, appartenant généralement à la classe des phénols aromatiques. L'apparition de ces corps offre un intérêt particulier au point de vue des réactions dont l'organisme est le siège.

Pour rechercher ces éthers acides et les doser, on commence par précipiter à chaud 50 centimètres cubes d'urine par du chlorure de baryum, en présence de l'acide acétique. Le précipité, qui renferme sous forme de sulfate de baryte tout l'acide sulfurique des sulfates alcalins contenus dans l'urine, est filtré, lavé, séché et pesé. Le liquide filtré et l'eau de lavage réunis sont additionnés d'acide chlorhydrique concentré et chauffé à nouveau. On voit apparaître un second précipité de sulfate de baryte, qui correspond à l'acide séparé de sa copule organique.

L'urine de cheval fournit toujours plus d'acide sulfurique copulé que d'acide sulfurique à l'état de sel (1,6 : 1).

Les urines de lapin, de chien et l'urine humaine contiennent aussi des sels d'éthers sulfuriques acides, mais en proportions beaucoup moindres que l'urine de cheval.

La matière organique copulée à l'acide sulfurique est variable ; jusqu'présent on a signalé : le phénol, le paracrésol, la pyrocatéchine, [illegible]yle, le skatoxyle, l'acide hydroparacoumarique et l'acide oxy-

pas le lieu unique de production
'es n'augmente pas sensible-

autre chose qu'un crésol (para)
a distillant l'urine de cheval (en
hydrique.
accompagne le phénolsulfate extrait
haut) se retire des portions les moins
stallisations répétées. Il ressemble beau-
rine obtenu après injection phénolique.
e, chauffé entre 150 et 160° en tube scellé,
uvelle combinaison dont la solution se colore
hlorure de fer. Le phénylsulfate, chauffé rapide-
ns un tube et redissous dans l'eau, donne avec le
ne coloration rouge-rubis.
eproduire avec le crésol α fourni par l'urine de che-
ar l'acide chlorhydrique dilué, à chaud, et le pyrosul-
n un sel copulé identique avec celui retiré directement

recherché les crésols méta et ortho dans l'économie. Il a traitant 60 litres d'urine de cheval par l'acide chlorhy-
trant pour séparer l'acide hippurique et distillant, un liquide
ux phénolique, qui, fondu avec de la potasse, a donné de paroxybenzoïque, de l'acide salicylique et probablement un peu
e métoxybenzoïque. L'urine contenait donc, à l'état d'éthers sulfu-
es, du paracrésol, un peu d'orthocrésol, et probablement des traces métacrésol.

Brieger recherche les éthers sulfuriques acides dans l'urine fraîche en ajoutant d'abord de l'acétate neutre de plomb, filtrant, puis précipitant par le sous-acétate, filtrant de nouveau, éliminant le plomb par l'hydrogène sulfuré et évaporant. En abandonnant à lui-même le liquide concentré, dans le vide sec, on voit se séparer des lamelles cristallines, qui sont purifiées par dissolutions et cristallisations répétées dans beaucoup d'alcool absolu bouillant. Chauffées avec de l'acide chlorhydrique étendu et du chlorure de baryum, elles donnent un précipité de sulfate de baryte, tandis que le liquide filtré fournit avec le brome un précipité de tribromophénol.

Le sous-acétate de plomb entraînant avec le précipité qu'il donne une fraction des acides sulfoconjugués, cette méthode n'est pas quantitative.

Nous avons vu plus haut qu'outre les éthers sulfuriques acides mentionnés et bien déterminés (acides phénolsulfurique, paracrésolsulfu-

il en résulte que ces derniers agissent comme contrepoison du phénol.

La pyrocatéchine se comporte dans l'organisme comme le phénol. On trouve normalement dans l'urine de cheval, et souvent, mais à petites doses, dans l'urine humaine, une combinaison copulée dédoublable par hydratation en pyrocatéchine et en acide sulfurique.

D'autres phénols et certains glucosides, tels que la salicine, s'unissent également à l'acide sulfurique dans l'économie. Nous avons déjà développé un fait analogue à propos de l'indogène de l'urine, qui se forme d'après la réaction

$$C^8H^6Az.OH + SO^4K^2 = C^8H^6Az.SO^4K + KOH.$$

L'acide éther crésolsulfurique $C^6H^4 \begin{cases} CH^3 \\ SO^4H \end{cases}$ accompagne normalement l'acide phénolsulfurique dans l'urine de cheval. Son sel de potasse ressemble beaucoup au précédent, mais il est un peu moins soluble dans l'eau et dans l'alcool. Fondu avec de la potasse, il fournit de l'acide paroxybenzoïque.

On prépare artificiellement le phénylsulfate de potassium en dissolvant 100 parties de phénol et 60 parties de potasse caustique dans 80 à 90 parties d'eau. A la solution chaude on ajoute 125 parties de pyrosulfate de potasse et on maintient pendant dix heures entre 60 et 70°.

La masse est ensuite épuisée par l'alcool à 95 pour 100. Le liquide filtré se prend en une bouillie de cristaux de phénylsulfate. Ce sel est décomposable par les acides minéraux, mais résiste pendant plus d'une heure à l'action de l'acide acétique dilué.

On a obtenu par une réaction analogue le sel de potasse de l'éther sulfurique de la résorcine $C^6H^4(SOK)^2$, de l'acide pyrogallique $C^6H^3(OH)^2SO^4K$, des acides oxybenzoïques $C^6H^4 \begin{cases} CO^2K \\ SO^4K \end{cases}$, de l'acide gallique $C^6H^2(OH)^2 \begin{cases} CO^2K \\ SO^4K \end{cases}$.

Christiani et Baumann ont cherché à établir par des expériences de vivisection le lieu d'origine des acides-éthers sulfuriques en dosant ces corps dans le sang après empoisonnement par le phénol, avec ou sans ligature des uretères ou des artères et veines rénales[1]. Ils sont arrivés

1. Le sang normal ne renferme pas trace d'éthers acides sulfuriques. Pour les recherches on épuise le sang frais par l'alcool à 90 pour 100. Le liquide alcoolique est évaporé, le résidu est repris par l'eau et la solution précipitée par le chlorure de baryum, en présence d'un peu de carbonate d'ammoniaque; on filtre, on ajoute de l'acide chlorhydrique et on chauffe au bain-marie. Le précipité formé, s'il y en a, est filtré, lavé, séché et pesé; son poids sert à calculer la quantité d'éther sulfurique acide.

conclure que le rein n'est en tous cas pas le lieu unique de production de ces acides, puisque la dose de ces acides n'augmente pas sensiblement en enrayant l'excrétion urinaire.

L'acide taurylique de Staedeler n'est autre chose qu'un crésol (para) bouillant de 197 à 199°. On le retire en distillant l'urine de cheval (en grande quantité) avec de l'acide chlorhydrique.

Le crésolsulfate de potassium qui accompagne le phénolsulfate extrait de l'urine de cheval (voir plus haut) se retire des portions les moins solubles du sel brut, par des cristallisations répétées. Il ressemble beaucoup au phénylsulfate de l'urine obtenu après injection phénolique, mais s'en distingue parce que, chauffé entre 150 et 160° en tube scellé, il se convertit en une nouvelle combinaison dont la solution se colore en beau bleu par le perchlorure de fer. Le phénylsulfate, chauffé rapidement jusqu'à fusion dans un tube et redissous dans l'eau, donne avec le perchlorure de fer une coloration rouge-rubis.

Baumann a pu reproduire avec le crésol α fourni par l'urine de cheval décomposée par l'acide chlorhydrique dilué, à chaud, et le pyrosulfate de potassium un sel copulé identique avec celui retiré directement de cette urine.

Freune a recherché les crésols méta et ortho dans l'économie. Il a obtenu, en traitant 60 litres d'urine de cheval par l'acide chlorhydrique, filtrant pour séparer l'acide hippurique et distillant, un liquide oléagineux phénolique, qui, fondu avec de la potasse, a donné de l'acide paroxybenzoïque, de l'acide salicylique et probablement un peu d'acide métoxybenzoïque. L'urine contenait donc, à l'état d'éthers sulfuriques, du paracrésol, un peu d'orthocrésol, et probablement des traces de métacrésol.

Brieger recherche les éthers sulfuriques acides dans l'urine fraîche en ajoutant d'abord de l'acétate neutre de plomb, filtrant, puis précipitant par le sous-acétate, filtrant de nouveau, éliminant le plomb par l'hydrogène sulfuré et évaporant. En abandonnant à lui-même le liquide concentré, dans le vide sec, on voit se séparer des lamelles cristallines, qui sont purifiées par dissolutions et cristallisations répétées dans beaucoup d'alcool absolu bouillant. Chauffées avec de l'acide chlorhydrique étendu et du chlorure de baryum, elles donnent un précipité de sulfate de baryte, tandis que le liquide filtré fournit avec le brome un précipité de tribromophénol.

Le sous-acétate de plomb entraînant avec le précipité qu'il donne une fraction des acides sulfoconjugués, cette méthode n'est pas quantitative.

Nous avons vu plus haut qu'outre les éthers sulfuriques acides mentionnés et bien déterminés (acides phénolsulfurique, paracrésolsulfu-

rique, pyrocatéchinsulfurique, indoxyl et skatoxylsulfuriques), l'urine normale renferme encore d'autres produits de la même catégorie. Pour l'établir, Baumann procède de la façon suivante : L'urine de chien est évaporée à consistance sirupeuse pas trop épaisse ; on sépare les cristaux d'urée et de sels minéraux qui se déposent après un repos prolongé à basse température. Ce sirop est dissous dans l'alcool, filtré et additionné d'alcool absolu. Il se produit un dépôt épais, emplastique, soluble en partie dans l'alcool à 50 pour 100. En rajoutant à cette solution alcoolique de l'alcool absolu, on obtient une nouvelle précipitation amorphe qui contient les substances cherchées, débarrassées des sels d'éthers sulfuriques acides déjà connus, sels qui sont plus solubles dans l'alcool. La solution aqueuse de cette substance préparée avec 6 litres d'urine de chien a fourni, après décomposition par l'acide chlorhydrique, 0,077 grammes d'acide sulfurique combiné à des matières organiques non déterminées. Avec l'urine de cheval on trouve des résultats analogues.

A l'état normal et sans ingestion ou injection de matières aromatiques, la dose des éthers sulfuriques acides de l'urine dépend surtout, comme pour l'indogène, des phénomènes de putréfaction dans le canal intestinal.

Ils disparaissent entièrement de l'urine lorsque, au moyen d'un antiseptique suffisamment actif, on empêche la putréfaction intestinale[1].

Pour démontrer la présence du soufre à l'état d'hyposulfite, on ajoute à l'urine 1/10 de son volume d'acide chlorhydrique d'une densité de 1,12 et on distille jusqu'au tiers, avec un réfrigérant. Le soufre mis en liberté par la décomposition de l'acide hyposulfureux est entraîné par la vapeur d'eau et apparaît dans la partie supérieure du réfrigérant en verre sous la forme d'un anneau blanc-jaunâtre plus ou moins large. Dans l'eau condensée on constate les caractères de l'acide sulfureux. Suivant Salkowski, l'urine humaine ne renferme jamais d'hyposulfite.

Pour doser l'acide sulfurique combiné soit à un oxyde alcalin, soit à la fois à un oxyde et à un composé phénolique, il suffit de chauffer 100 centimètres cubes d'urine filtrée additionnée de 10 centimètres cubes d'acide chlorhydrique (D = 1,12) pendant quinze minutes à feu nu. On ajoute ensuite du chlorure de baryum et on chauffe au bain-marie jusqu'à séparation complète du sulfate de baryte, qui est recueilli et pesé après vingt-quatre heures ; au lieu de chauffer à feu nu, on peut aussi chauffer sur un bain-marie bouillant pendant une heure et ajou-

1. La question des éthers sulfuriques acides nous conduit à dire quelques mots de l'état du soufre dans l'urine. D'après ce que l'on sait actuellement (Heffter, Salkowski, Baumann), il peut s'y trouver sous trois états : 1° sulfate alcalin ; 2° hyposulfite ; 3° sel d'éther sulfurique acide.

ter de suite le chlorure de baryum, qui aide au dédoublement des composés sulfoconjugués (Salkowski).

Heffter a dosé les trois formes du soufre dans l'urine du chien soumis à un régime varié. A cet effet on prend 3 volumes égaux d'urine. Dans la première on dose le soufre total (*a*) par fusion du résidu avec du salpêtre et du carbonate de soude ; la seconde portion est bouillie avec de l'acide chlorhydrique jusqu'à expulsion de l'acide sulfureux provenant des hyposulfites, puis on dose le soufre restant (*b*) ; la troisième sert au dosage de l'acide sulfurique (sulfates et sels d'éthers sulfuriques acides) par la méthode Salkowski (*c*).

$2(a - b) =$ soufre hyposulfureux $= h$.

$c =$ soufre sulfurique (SO^4H^2 ou $SO^4H.R$).

$a - h - c =$ soufre contenu sous une forme indéterminée $= d$.

	Pour 100 de soufre.		
	c.	*h.*	*d.*
Chien nourri avec viande. . . .	74,7	6,3	19.0
— à jeun	71,3	1,5	27,2
— nourri avec viande et fécule.	75,7	24,4	1,9
— — gluten, ...	82,2	10,4	7,3
— — lait.	70,1	0,0	30,0

L'élimination journalière des éthers acides sulfuriques varie à l'état normal entre des limites assez étendues (0,617 à 0,094 grammes pour 30 déterminations). Ces variations dépendent de la nourriture et de la plus ou moins grande activité digestive.

Le rapport entre l'acide sulfurique des sulfates et l'acide sulfurique copulé est assez constant. Il est en moyenne de 1 : 0,1045 [1 : 0,1442 à 1 : 0,0708]. On retrouve ce rapport dans des urines riches en azote, en phosphates ou en eau, ainsi que dans celles qui renferment du sucre, de l'albumine et des produits biliaires.

On constate une augmentation des éthers-acides sulfuriques toutes les fois que la copule est fournie plus abondamment à l'organisme par des causes toxiques ou thérapeutiques, ou lorsque les fonctions intestinales sont troublées.

Acide hippurique de l'urine. — L'acide hippurique est un produit urinaire constant chez l'homme, où il n'apparaît qu'en très petites quantités (traces), à moins de conditions spéciales; il en est de même du chien. Chez les herbivores, au contraire, il prend une importance plus grande, au point de vue de l'élimination de l'azote.

L'acide hippurique se présente à l'état libre sous forme de longs prismes rhombiques parfaitement incolores; il fond à 187°,5. Il est très soluble dans l'eau chaude et dans l'alcool, soluble dans l'éther acétique, l'alcool amylique et l'éther sulfurique. La benzine, le chloro-

forme. le sulfure de carbone, l'éther de pétrole et la ligroïne ne le dissolvent pas.

Bouilli avec un excès de solution alcaline ou même chauffé avec l'eau seule au-dessus de 170°, l'acide hippurique se dédouble, d'après l'équation

$$\underset{\text{Acide hippurique}}{C^9H^9AzO^3} + H^2O = \underset{\text{Glycocolle.}}{C^2H^5AzO^2} + \underset{\text{Acide benzoïque}}{C^7H^6O^2}.$$

Réciproquement le glycocolle et l'acide benzoïque peuvent s'unir avec élimination d'eau et reproduire l'acide hippurique. Ce phénomène chimique s'effectue dans l'organisme animal. Après ingestion d'acide benzoïque et de glycocolle, ou même après ingestion d'acide benzoïque seul (dans ce cas l'organisme fournit lui-même le glycocolle nécessaire), on retrouve l'acide benzoïque sous forme d'acide hippurique.

En dehors du laboratoire vivant, la synthèse de l'acide hippurique a été effectuée par l'action du chlorure de benzoyle sur la combinaison zincique du glycocolle, à 120° :

$$(C^2H^4AzO^2)^2Zn + 2C^7H^5OCl = ZnCl^2 + 2C^9H^9AzO^3.$$

On peut aussi dissoudre le glycocolle dans très peu d'eau, ajouter à la solution quelques gouttes d'une solution concentrée de soude caustique, puis peu à peu, en remuant, un excès de chlorure de benzoyle. Lorsque l'action est terminée, on alcalinise fortement le liquide. Tout le glycocolle est transformé en acide hippurique, que l'on précipite par l'acide chlorhydrique, en mélange avec de l'acide benzoïque. Les deux acides aromatiques sont séparés l'un de l'autre en traitant par l'éther de pétrole ou par la ligroïne, qui ne dissolvent que l'acide benzoïque.

En remplaçant dans cette expérience le glycocolle par de l'alanine, on obtient un homologue de l'acide hippurique, la benzoylalanine, cristallisant en lamelles incolores brillantes, plus solubles dans l'eau et dans l'alcool que l'acide hippurique, peu solubles dans l'éther et fusibles à 166°.

Si l'on fait réagir le chlorure de benzoyle sur la combinaison argentique du glycocolle, on obtient, outre l'acide hippurique :

1° Un acide de formule $C^{11}H^{12}Az^2O^4$ (acide hippurylamidoacétique), qui se dédouble sous l'influence de l'ébullition avec les acides minéraux, en fixant 2 molécules d'eau, en 1 molécule d'acide benzoïque et 2 molécules de glycocolle :

$$C^{11}H^{12}Az^2O^4 + 2H^2O = 2C^2H^5AzO^2 + C^7H^6O^2.$$

Cet acide cristallise et fond à 206°,5.

2° Un autre acide fusible au-dessus de 240° et dont la composition est représentée par la formule $C^{10}H^{12}Az^{2}O^{4}$.

L'acide hippurique d'origine animale se prépare généralement avec l'urine des herbivores (vaches, chevaux). L'urine de vache est évaporée au huitième de son volume, puis additionnée de 10 grammes d'acide chlorhydrique concentré (D = 1,12) pour chaque kilogramme d'urine initiale employée.

Le dépôt cristallin qui se forme et qui est généralement très coloré peut être traité de la façon suivante (Schwarz, Heusen) : On fait bouillir avec de l'eau et un lait de chaux et on filtre ; la liqueur alcaline filtrée est additionnée à chaud d'une solution concentrée de carbonate d'ammoniaque, puis d'une solution concentrée de chlorure de calcium. Le précipité qui se forme entraîne tout l'acide urique et la majeure partie des matières colorantes. On filtre et après refroidissement du liquide filtré on précipite celui-ci par un excès d'acide chlorhydrique ; le précipité peut être repris par un lait de chaux, filtré à nouveau et précipité par le carbonate d'ammoniaque. En ajoutant finalement un excès d'acide chlorhydrique, on sépare de l'acide hippurique absolument incolore et pur.

On peut aussi dissoudre le produit brut dans le carbonate d'ammoniaque, décolorer en grande partie la solution par addition d'une solution de permanganate et après filtration précipiter par la chaux et le chlorure de calcium, filtrer et précipiter par l'acide chlorhydrique.

Cazeneuve dirige du chlore dans l'urine, jusqu'à décoloration et précipite ensuite par l'acide chlorhydrique, après concentration.

Ou bien, l'urine est évaporée au dixième de son volume ; à 1 partie en poids du liquide concentré on ajoute 2 parties de gypse et 1/5 d'alun et on achève la dessiccation au bain-marie. Le résidu broyé avec du verre est épuisé par l'éther ou par l'éther acétique. L'extrait éthéré fournit des cristaux incolores d'acide hippurique.

Ces méthodes conviennent seulement pour isoler l'acide hippurique de l'urine des herbivores, où il est abondant, en opérant sur des masses assez notables de liquide ; elles seraient insuffisantes pour des recherches délicates de physiologie chimique.

Bunge et Schmiedeberg ont employé le procédé suivant pour isoler de petites quantités d'acide hippurique et aussi d'acide benzoïque, des organes, des tissus ou des liquides de l'économie.

S'agit-il d'organes ou de tissus, on commence par les épuiser par l'eau tiède, après les avoir divisés autant que possible.

L'extrait rendu légèrement acide est coagulé par la chaleur pour éliminer l'albumine qui, en se précipitant, entraîne une partie de la matière grasse. Le liquide filtré est ensuite traité comme l'urine ; il est

rendu faiblement alcalin, par addition de carbonate de soude, évaporé à consistance sirupeuse, puis traité par un grand excès d'alcool; on filtre et on concentre à sirop; on reprend par l'eau et on acidule fortement avec l'acide chlorhydrique; on filtre de nouveau et on épuise le liquide acide en l'agitant à plusieurs reprises avec de l'éther acétique qui enlève l'acide hippurique, l'acide benzoïque, ainsi que les corps gras qui peuvent encore s'y trouver.

L'éther acétique a pour l'acide hippurique un pouvoir dissolvant 12 fois plus grand que celui de l'éther ordinaire.

Les solutions éthérées sont décantées, évaporées et le résidu est repris par l'éther de pétrole, qui enlève la graisse et l'acide benzoïque et laisse l'acide hippurique impur. Celui-ci est dissous dans l'eau, la solution est décolorée par un peu de noir et concentrée à cristallisation. Si la proportion d'acide hippurique est faible, on n'obtient pas encore de cristaux. Il est nécessaire dans ce cas de le débarrasser de certains produits auxquels il est encore mélangé, notamment de l'acide lactique. A cet effet, on fait digérer le liquide avec de l'oxyde de zinc; on filtre; on évapore à sec et on traite le résidu par l'alcool absolu. La solution alcoolique est évaporée à sec; le résidu est dissous dans l'eau et la solution est additionnée d'acide chlorhydrique, agitée avec de l'éther acétique. Le résidu de l'évaporation de la solution dans l'éther acétique traité par quelques gouttes d'eau chaude fournit au bout de quelques temps de l'acide hippurique en cristaux.

Comme contrôle de cette méthode, Bunge et Schmiedeberg ont ajouté à la bouillie organique obtenue en broyant 10 fortes grenouilles 0,0105 grammes d'acide hippurique et $0^{gr},1$ d'acide benzoïque; ils ont retrouvé à l'état cristallisé $0^{gr},0045$ d'acide hippurique.

Suivant Stokvis et Jaarsveld, la méthode Bunge et Schmiedeberg est excellente pour rechercher l'acide benzoïque dans l'urine, mais elle est insuffisante pour l'acide hippurique, l'acide ainsi isolé étant généralement souillé par du nitrate d'urée. Ils proposent la méthode suivante, en utilisant les différences de solubilité dans l'éther de pétrole de l'acide benzoïque d'une part, de l'urée et des autres principes urinaires d'autre part.

Le résidu de l'évaporation de l'éther acétique est épuisé par l'éther de pétrole et la solution fournit facilement après évaporation l'acide benzoïque libre contenu dans l'urine.

La partie insoluble dans l'éther de pétrole est dissoute dans 10 à 20 centimètres cubes d'une solution concentrée de soude caustique; la solution est maintenue en ébullition pendant quinze à trente minutes, ce qui suffit pour opérer le dédoublement de tout l'acide hippurique. Après refroidissement on acidule avec de l'acide chlorhydrique et on

gite de nouveau avec de l'éther de pétrole. La solution éthérée évaporée laisse un résidu d'acide benzoïque pur provenant de la décomposition de l'acide hippurique, qui est ainsi déterminé indirectement.

On peut aussi évaporer 100 à 200 centimètres cubes d'urine à consistance sirupeuse, ajouter de l'acide chlorhydrique après refroidissement, après vingt-quatre heures agiter avec de l'éther acétique.

Le liquide éthéré bien décanté est abandonné à évaporation spontanée; le résidu est épuisé par l'éther de pétrole. La partie insoluble est ouillie avec une lessive de soude, puis, après addition d'un excès 'acide chlorhydrique, on épuise par l'éther de pétrole.

Formation de l'acide hippurique dans l'organisme animal. — On a effectué de nombreuses recherches en vue de déterminer le lieu e formation de l'acide hippurique dans l'organisme. On sait depuis ongtemps que ce corps, qui se trouve d'une façon constante dans urine des herbivores et en proportions notables, qui chez l'homme et es carnivores n'y existe qu'à l'état de traces, apparaît à doses très arquées après ingestion d'acide benzoïque et de glycocolle ou d'acide enzoïque seulement. Dans cette expérience très curieuse on a pu remplacer l'acide benzoïque par divers produits aromatiques susceptibles e se convertir en acide benzoïque : tels sont le toluène $C^6H^5 . CH^3$ [1]; éthylbenzine, dont on retrouve le sixième de la dose administrée sous orme d'acide hippurique dans l'urine; la propylbenzine normale.

L'isopropylbenzine et les diverses butylbenzines n'ont pas fourni une ugmentation de la sécrétion hippurique.

Le chien normal nourri uniquement avec de la viande et de la graisse crète une dose d'acide hippurique qui a été trouvée égale à $0^{gr},0285$ $0^{gr},048$; 0,032 à $0^{gr},025$ en vingt-quatre heures suivant l'animal; trouve en plus des traces d'acide benzoïque.

Si l'on ajoute de l'acide benzoïque à la nourriture précédente, on trouve 74,91 pour 100 de l'acide benzoïque ingéré à l'état d'acide ppurique et 3,76 pour 100 à l'état libre, avec une perte de 21,33 ur 100.

Il est évident d'après ces faits que les différences observées entre les ines des herbivores et celle des carnivores, au point de vue de la eur en acide hippurique, n'est pas la conséquence d'une fonction ciale qui manquerait chez les uns ou tout au moins serait peu ive. Elle semble tenir surtout à la nature des aliments ingérés.

Avec une nourriture composée uniquement de viande et de graisse

[1] Une ingestion de 40 à 50 gouttes de toluène répétée quatre fois par jour a donné lieu ne augmentation d'acide hippurique s'élevant par jour à $0^{gr},3335$-$0^{gr},587$. On sait que oluène en s'oxydant se change en acide benzoïque et l'oxydation est le régime normal de ganisme.

les conditions de production intraorganiques d'acide benzoïque sont, sinon nulles, du moins très limitées.

Les matières albuminoïdes par leur dédoublement physiologique, qui est comparable au dédoublement par hydratation, dégagent la partie aromatique de leur molécule sous forme de tyrosine.

Or l'administration de doses même assez fortes de tyrosine ne provoque pas d'augmentation de la sécrétion hippurique ; la tyrosine est entièrement brûlée pendant son passage à travers l'organisme.

Il en est de même de l'acide α-amidophénylpropionique, l'un des termes du dédoublement des matières albuminoïdes ; son ingestion est sans effet sensible sur la sécrétion hippurique. Cependant une faible fraction de ce corps peut être ramenée par les ferments figurés de l'intestin à l'état d'acide phénylpropionique susceptible d'être transformé, par oxydation après résorption, en acide benzoïque et par conséquent d'être excrété à l'état d'acide hippurique[1].

Chez les herbivores, au contraire, on peut admettre que la nourriture végétale variée, composée d'herbage, de graines diverses et même de fruits de toutes espèces, baies, etc., amène dans le tube digestif des produits contenant soit de l'acide benzoïque tout formé, soit des corps susceptibles d'en fournir après dédoublements ou oxydations opérées dans l'économie. Pour ne citer qu'un fait, disons que l'on a pu extraire du foin de l'acide quinique pur. Or, d'après les recherches de Stadelmann, confirmant celles de Meissner et Stepard, l'acide quinique administré à l'intérieur à des lapins se retrouve en partie dans l'urine, après un temps assez long (1/20 à 1/10 de la dose ingérée). Cette expérience ne réussit pas chez les carnivores.

Quant au lieu où se forme la copule benzoylglycocollique, il a été déterminé avec assez de précision.

Bunge et Schmiedeberg ont vu que chez la grenouille, qui à l'état normal ne contient pas d'acide hippurique dans ses liquides et dans ses tissus, l'injection d'une solution renfermant du benzoate de soude et du glycocolle provoque la formation de l'acide hippurique, même après extirpation du foie et des reins. Chez la grenouille, ces deux organes ne seraient donc pas les seuls agents actifs de la synthèse hippurique.

1. Schotten attribue l'inaptitude de l'acide α-amidopropionique, ainsi que celle de la tyrosine (acide amidohydrocoumarique), à la constitution spéciale de ces deux corps, qui renferment le noyau benzinique combiné à une chaîne latérale formée de 3 atomes de carbone dans laquelle l'atome du milieu est amidé :

$$C^6H^5 - CH^2 . CH \begin{cases} AzH^2 \\ CO^2H \end{cases}$$

Acide α-amidophénylpropionique.

$$C^6H^4 \begin{cases} CH^2 \\ OH \end{cases} . CH \begin{cases} AzH^2 \\ CO^2H \end{cases} \quad \begin{matrix}(1)\\(4)\end{matrix}$$

Tyrosine.

Chez le chien, au contraire, on peut prouver directement que les reins exercent sur le phénomène une influence capitale. Après ligature des vaisseaux des deux reins et injection subséquente de benzoate de soude et de glycocolle, on ne trouve pas trace d'acide hippurique dans le sang, le foie, les muscles, tandis que l'acide benzoïque est facilement isolé. Après ligature des uretères on trouve, au contraire, de l'acide hippurique dans le sang et dans les reins, en proportions à peu près égales, tandis que chez le chien non opéré et ayant reçu de l'acide benzoïque et du glycocolle la dose d'acide hippurique du sang est faible et celle de l'urine considérable.

Les mêmes savants sont allés plus loin : ils ont fait circuler à travers le réseau capillaire d'un rein de chien fraîchement enlevé à l'animal, sous une pression de 100 millimètres de mercure, du sang défibriné, additionné de benzoate de soude et de glycocolle. La circulation artificielle de ce sang ayant été poursuivie pendant plusieurs heures, ils ont trouvé dans le sang, dans le rein et dans le liquide écoulé de l'uretère des doses notables d'acide hippurique, à côté d'une certaine quantité d'acide benzoïque libre. En supprimant le glycocolle dans le sang employé et en n'ajoutant que de l'acide benzoïque, on diminue beaucoup la synthèse hippurique.

Cette puissance persiste dans le rein soustrait à l'animal et conservé pendant quarante-huit heures dans une étuve à 0° ; mais elle disparaît lorsqu'on détruit par broyage l'intégrité des tissus et des cellules rénales. La pulpe d'un rein broyé à la machine, étant laissée pendant vingt-quatre heures en contact avec du sang défibriné contenant de l'acide benzoïque et du glycocolle, ne fournit pas trace d'acide hippurique.

Bunge et Schmiedeberg pensent que les globules du sang jouent un rôle actif dans le phénomène. Ils n'ont rien obtenu en remplaçant le sang défibriné par du sérum ou une solution de sel marin additionnée d'acide benzoïque ou de glycocolle.

Le traitement préalable du rein par le sulfate de quinine (injection d'une solution) ou par l'oxyde de carbone (injection de sang oxycarbonique) lui enlève en grande partie son pouvoir synthétique.

Si dans les expériences précédentes on remplace le glycocolle par d'autres acides amidés (alanine ou leucine), on n'isole plus d'acide hippurique, mais des acides distincts.

Munk n'a pas confirmé les résultats de Bunge et Schmiedeberg en ce qui touche la nécessité de l'intervention des globules intacts du sang.

Du sang de chien défibriné étendu de 1 volume d'eau et contenant 1 gramme de benzoate de soude et $0^{gr},5$ de glycocolle a été mis en circulation artificielle à travers le rein d'un chien enlevé à l'animal, sous une pression de 100 à 190 millimètres.

Après quatre heures d'expérience on a trouvé dans le liquide écoulé par l'uretère $0^{gr},107$ d'acide hippurique.

Cependant dans le sang employé les globules étaient dissous par suite de la dilution et le sang offrait la transparence laquée caractéristique.

Les expériences de Salomon tendent à établir que chez les herbivores (lapins) l'intervention des reins n'est pas indispensable pour provoquer la combinaison du glycocolle et de l'acide benzoïque. Il a trouvé l'acide hippurique dans le sang, les muscles et le foie de ces animaux néphrotomisés, après ingestion d'acide benzoïque. La proportion en était assez forte pour que l'on soit en droit de conclure que d'autres tissus que celui du rein possèdent le pouvoir synthétique. Ce résultat contradictoire s'explique par la différence d'espèce animale.

Chez l'homme aucune expérience de ce genre n'a été tentée; il serait certainement intéressant d'opérer sur les reins d'un supplicié. Les observations cliniques permettent cependant de conclure qu'ici encore la synthèse de l'acide hippurique aux dépens de l'acide benzoïque et du glycocolle introduits dans l'économie s'opère en grande partie sous l'influence de l'activité vitale propre aux cellules rénales. On a trouvé en général que le pouvoir de l'organisme humain de convertir l'acide benzoïque en acide hippurique est fortement diminué et même annulé dans les affections qui intéressent le rein.

D'après Kochs, c'est dans la néphrite parenchymateuse que l'excrétion hippurique est le plus entravée.

Des expériences faites sur des lapins, chez lesquels on provoquait l'état fébrile par injection dans le sang de pus de bonne nature, ont montré que dans ce cas le pouvoir synthétique de l'organisme du lapin est fortement diminué (Weyl et Aurep).

Dans ces dernières années, on a reconnu que les reins ne jouissent pas seulement du pouvoir de combiner l'acide benzoïque et le glycocolle, mais qu'ils sécrètent en outre un ferment soluble, l'*histozyme*, que l'on peut extraire comme tous les ferments solubles, en mélange avec des matières albuminoïdes, au moyen de la glycérine, ferment dont la solution aqueuse décompose assez énergiquement l'acide hippurique en ses deux constituants, en solutions neutres ou alcalines. Le même tissu organisé agirait donc d'une façon indépendante dans deux directions inverses. Le rein de porc renfermerait plus d'histozyme que celui du chien et provoquerait un dédoublement plus actif (Schmiedeberg).

Stokvis ayant fait des réserves sur ce fait, et faisant valoir la facile altérabilité de l'acide hippurique en solutions neutres ou alcalines sous l'influence des micro-organismes, Minkowski a fait de nouvelles expé-

tiences, en ajoutant divers antiseptiques (thymol 0,5 pour 100 ; phénol 1 à 3 pour 100 ; sublimé 0,1 pour 100 ; acide borique 5 pour 100) au mélange de la pulpe de reins de porc et d'hippurate de soude en solution faiblement alcaline ($0^{gr},5$ d'acide hippurique pour 50 grammes de pulpe). Il a constaté que l'emploi des antiseptiques ne gêne pas beaucoup le phénomène de décomposition inverse et qu'une élévation de température le favorise.

En remplaçant le tissu rénal de porc par d'autres tissus (foie, muscles) ou par du sang, la décomposition de l'acide hippurique n'a lieu que lorsque la putréfaction se manifeste nettement.

Le même savant confirme l'activité moins prononcée du rein de chien comparé à celui du porc et montre que le rein de lapin est inactif (ne renferme pas d'histozyme). D'après lui, le rein de porc ainsi que celui de chien contiennent bien réellement un ferment soluble doué du pouvoir de dédoubler l'acide hippurique.

Nous reprendrons cette question lorsque nous discuterons d'une façon générale les phénomènes chimiques dont l'organisme est le siège.

Acide urique. — L'acide urique $C^5H^4Az^4O^3$ se trouve comme partie constituante normale dans les urines des carnivores et des omnivores. Il se trouve en proportions notables dans les excréments des oiseaux, des reptiles et des insectes, pour lesquels il n'existe pas d'excrétion urinaire spéciale. L'urine des herbivores n'en renferme pas.

Dans l'urine de l'homme, l'acide urique est principalement combiné à la soude (urate de soude), en petites proportions seulement à de l'ammoniaque et à de la potasse. La quantité de ce corps excrétée en vingt-quatre heures varie chez l'adulte avec la nature du régime :

$1^{gr},250$	avec un régime	animal
$0^{gr},755$	—	mixte
$0^{gr},500$	—	végétal
$0^{gr},340$	—	non azoté (Harley).

Ces nombres ne doivent être pris que comme moyen de fixer les dées ; ils varient en effet suivant le tempérament du sujet.

On a de plus reconnu que la méthode employée depuis longtemps pour doser l'acide urique de l'urine était inexacte et donnait lieu à des ertes.

Elle consiste à ajouter 10 centimètres cubes d'acide chlorhydrique oncentré à 250 centimètres cubes d'urine filtrée. Le mélange est abanonné à lui-même pendant vingt-quatre heures dans un lieu frais.

L'acide urique séparé est ensuite recueilli sur un filtre taré en papier avé à l'acide et sans plis. Le vase est rincé avec le liquide filtré et les

cristaux une fois réunis sont lavés avec 30 centimètres cubes seulement d'eau distillée froide, pour éviter de trop grandes pertes, l'acide urique n'étant pas tout à fait insoluble. On sèche à 100° et on pèse. On admet que les impuretés (pigments) précipitées avec l'acide urique compensent les erreurs dues à la solubilité. Salkowski a constaté que les liquides chlorhydriques filtrés, sursaturés par l'ammoniaque et additionnés de nitrate d'argent ammoniacal, fournissent encore un précipité notable. Celui-ci mis en suspension dans l'eau, décomposé par l'hydrogène sulfuré, cède à l'eau bouillante de l'acide urique, qui cristallise après concentration et addition d'acide chlorhydrique. La proportion ainsi retrouvée atteint 0gr,03 pour 200 centimètres cubes d'urine. Cette observation diminue la confiance que l'on pouvait accorder aux dosages d'acide urique (avant 1870). On ne peut cependant pas établir une correction générale, en ajoutant 0gr,03 d'acide urique à la dose trouvée directement par précipitation chlorhydrique, attendu que la solubilité de l'acide urique dans l'eau mère peut varier avec la composition également variable de l'urine.

En précipitant de suite la totalité de l'urine par le nitrate d'argent ammoniacal et en traitant le précipité bien lavé et mis en suspension dans l'eau par l'hydrogène sulfuré, chauffant et filtrant à chaud, concentrant à un petit volume et ajoutant de l'acide chlorhydrique, enfin recueillant le dépôt d'acide urique après trente-six heures de repos, le poids trouvé est assez exactement égal à la somme des poids obtenus par l'ancienne méthode, corrigée par addition de l'acide urique extrait de l'eau mère avec le nitrate ammoniacal.

Lorsque la précipitation par le nitrate d'argent ammoniacal est effectuée dans une liqueur ammoniacale contenant de la magnésie en quantité suffisante[1], le précipité urique renferme toujours de la magnésie en proportion constante avec l'argent : 4 équivalents d'argent (108) pour 1 atome de magnésium (24) et 3 molécules d'acide urique.

L'emploi du nitrate d'argent ammoniacal comme moyen d'analyse offre une difficulté sérieuse, qui résulte de la grande altérabilité du précipité argentique.

D'après Zabelin et Schwanert, la dose d'acide urique qui reste en solution dépend assez régulièrement du volume du liquide aqueux filtré, y compris l'eau de lavage ; elle serait en moyenne comprise entre 0gr,0045 et 0gr,0048 pour 100 centimètres cubes de liquide. Ce nombre représenterait la correction qu'il convient de faire pour chaque 100 centimètres cubes de liquide filtré. Schwanert a démontré, par une

1. On peut toujours réaliser cette condition en ajoutant préalablement à l'urine rendue ammoniacale un mélange magnésien de chlorure de magnésium et de sel ammoniac et en filtrant pour enlever le phosphate ammoniaco-magnésien précipité.

nombreuse série d'analyses comparatives, que les résultats fournis avec cette correction se confondent avec ceux donnés par le procédé Salkowski.

Suivant les recherches de Maly, le précipité argentique de Salkowski est un mélange d'urate double d'argent et de potassium

$$(C^5H^2Ag^2Az^4O^5 + C^5H^2AgKAz^4O^5)$$

et d'urate double d'argent et de magnésium

$$(C^5H^2Ag^2Az^4O^5 + C^5H^2MgAz^4O^5).$$

Fokker dose l'acide urique de la manière suivante : On alcalinise fortement avec du carbonate de soude 200 centimètres cubes d'urine ; au bout d'une heure environ on ajoute 20 centimètres cubes d'une solution concentrée de sel ammoniac et on abandonne dans un endroit frais pendant quarante-huit heures. L'urate d'ammoniaque séparé est réuni sur un filtre taré et lavé deux fois. On remplit alors le filtre avec de l'acide chlorhydrique dilué, en reversant plusieurs fois le liquide passé sur le filtre jusqu'à ce que l'urate soit converti en acide urique. Le liquide définitivement filtré est conservé encore six heures et l'acide urique qui s'en sépare est réuni au premier ; on lave à l'eau, puis à l'alcool et on sèche à 110°. Au poids trouvé on ajoute $0^{gr},030$.

Esbach remplace l'acide chlorhydrique, généralement employé pour précipiter l'acide urique, par de l'acide acétique cristallisable (2 pour 100), qui a l'avantage de dissoudre l'albumine ; il se sert de capsules en porcelaine dont la surface intérieure est dépolie à l'émeri. 100 centimètres cubes d'urine + 2 centimètres cubes d'acide acétique cristallisable sont conservés pendant trois jours dans la capsule placée dans un endroit frais. Après quoi on recueille sur filtre taré, on lave avec un peu d'eau et d'alcool et on sèche à 100-110° pour peser ; ou on sèche à l'air à la température ordinaire et on multiplie par 0,825 le poids trouvé. Après quatre à cinq jours, 100 centimètres cubes d'urine + 2 centimètres cubes d'acide acétique retiennent en solution $0^{gr},005$ d'acide urique ; avec 1 pour 100 d'acide chlorhydrique la perte est de $0^{gr},0048$, et avec 2 pour 100 d'acide chlorhydrique elle est de $0^{gr},007$.

Au lieu de peser l'acide urique, on peut le dissoudre dans une lessive de potasse caustique et titrer avec une solution de permanganate (1 gramme pour 400 centimètres cubes d'eau).

On peut aussi le décomposer par l'acide azotique et mesurer le volume d'azote mis en liberté. 1/8 ou 1/10 de l'urine de vingt-quatre heures est additionné de 2 pour 100 d'acide acétique cristallisable ; le

mélange est conservé dans un endroit frais pendant trois jours ; l'acide urique séparé est filtré et lavé à l'eau seule. Le filtre avec les cristaux est enveloppé autour d'une baguette en verre et introduit dans 12 centimètres cubes d'acide azotique étendu (25 centimètres cubes d'eau + 75 centimètres cubes d'acide nitrique) et agité avec le liquide. Ce traitement est effectué dans un appareil convenablement disposé. Au bout d'une heure on mesure le gaz et on calcule d'après lui la dose d'acide urique. Ce dernier procédé comporte une erreur de 3 pour 100.

Ludwig a modifié de la façon suivante la méthode au nitrate d'argent ammoniacal : On précipite l'urine au moyen d'un mélange magnésien (100 grammes chlorure de magnésium cristallisé avec addition de sel ammoniac, d'ammoniaque et d'eau pour former 1 litre) et d'une solution ammoniacale de nitrate d'argent (26 grammes nitrate d'argent, ammoniaque quantité suffisante pour redissoudre le précipité, eau pour amener au litre). Le précipité, formé d'un mélange de phosphate ammoniaco-magnésien et d'urate double d'argent et de magnésium, est décomposé par une solution de sulfure alcalin (15 grammes d'hydrate de potasse ou 10 grammes d'hydrate de soude exempts de salpêtre, qu'on prépare le mieux en dissolvant dans l'eau un poids équivalent de sodium, sont étendus à 1 litre; la moitié du liquide est saturée avec de l'hydrogène sulfuré, puis on ajoute l'autre moitié). On filtre pour séparer le sulfure argentique, et dans la liqueur filtrée et concentrée contenant l'urate alcalin on déplace l'acide urique par l'acide chlorhydrique. Voici les détails de l'opération :

100 ou 200 centimètres cubes d'urine sont additionnés de 10 ou 20 centimètres cubes de mélange magnésien et d'un volume égal de solution d'argent mélangés préalablement dans un vase à précipiter, mélange auquel on ajoute assez d'ammoniaque pour empêcher la précipitation de chlorure d'argent. Après 30 ou 60 minutes on filtre, on lave à l'eau légèrement ammoniacale, puis on fait tomber le précipité dans un vase à précipiter en verre de bohême, en enlevant du filtre tout ce qui peut aisément en être détaché. La solution de sulfure étendue d'eau est chauffée à part à l'ébullition et versée chaude sur le filtre, pour décomposer le sel argentique qui y est resté adhérent et on lave à l'eau chaude. Les liquides filtrés sont ajoutés à la masse principale du

1. L'acide nitrique en oxydant l'acide urique donne de l'urée et de l'alloxane ; l'urée formée est alors détruite par l'acide nitreux provenant de la réduction de l'acide azotique et fournit de l'azote et de l'acide carbonique :

$$C H^4 Az^2 O + 2(Az O^2 H) = C O^2 + 3 H^2 O + Az^4.$$

L'acide urique donnant la moitié de son azote sous forme d'urée, il en résulte que le volume d'azote dégagé est égal à celui que renferme l'acide urique.

nposé argentique; on porte à l'ébullition. Après refroidissement, sépare par filtration le sulfure d'argent et les phosphates; le liquide faiblement acidulé avec de l'acide chlorhydrique et concentré jus- à une contenance de 10 à 15 centimètres cubes. L'acide urique osé est recueilli sur un petit entonnoir cylindrique garni à la partie rieure de coton de verre et qui peut être fermé à la partie supé- ure par un bouchon en verre.

On sèche à 100° le précipité réuni dans l'entonnoir; on élimine le ufre en lavant avec quelques centimètres cubes de sulfure de carbone, s à l'éther; on sèche à 110° et on pèse. Quelquefois la séparation sulfure d'argent ne s'effectue pas bien et le liquide passe foncé à tra- s le filtre. Dans ce cas on acidule avec l'acide chlorhydrique, on pore à sec et on reprend par 20 centimètres cubes d'eau chaude en utant goutte à goutte une lessive de potasse ou de soude pure jus- à ce que l'acide urique soit dissous ; on filtre et on continue comme nt.

Quand l'urine est albumineuse, on y ajoute préalablement 10 à centimètres cubes d'eau saturée de sel marin, pour 100 centimètres es d'urine, quelques gouttes d'acide acétique et on chauffe à l'ébul- on pour coaguler les matières albuminoïdes. Le procédé Ludwig ne de bons résultats, qui concordent avec ceux fournis par le pro- é Salkowski, qui est plus compliqué.

Comme l'urée, l'acide urique est un résidu de l'oxydation des tières azotées albuminoïdes au sein de l'organisme; mais il doit être isagé comme le résultat d'une oxydation moins avancée. Le fait sort directement des propriétés chimiques de l'acide urique. Nous ns vu en effet (t. V, p. 138) que par oxydation l'acide urique se louble en urée et en alloxane,

$$C^5H^4Az^4O^3 + O + H^2O = CH^4Az^2O + C^4H^2Az^2O^4,$$

que l'alloxane se convertit par hydratation en urée et en acide soxalique,

$$C^4H^2Az^2O^4 + 2H^2O = CH^4Az^2O + CO\begin{cases} CO^2H \\ CO^2H \end{cases}.$$

Il suffit donc de fixer sur 1 molécule d'acide urique 1 atome d'oxy- ne pour lui permettre de se transformer par hydratation simple en e et en acide mésoxalique; ce dernier pour être converti en eau et acide carbonique exigera encore 2 atomes d'oxygène :

$$C^5H^2O^5 + O^2 = H^2O + 3CO^2;$$

on peut donc écrire

$$\underset{\text{1 molécule.}}{\text{acide urique}} + \theta^3 + \text{eau} = \underset{\text{2 molécules.}}{\text{urée}} + 3\,C\theta^2.$$

Nous avons déjà vu que la proportion d'acide urique excrétée en vingt-quatre heures par un homme adulte et en bon état de santé varie avec le régime auquel il est soumis.

Si l'on dose d'heure en heure l'acide urique excrété dans l'urine pendant la digestion, on constate une augmentation rapide de ce corps, puis une diminution jusqu'à une limite inférieure qui se maintient jusqu'au repas suivant.

L'abstinence ou l'activité musculaire et cérébrale affaiblissent l'excrétion urique ; il en est de même d'une élévation de température du milieu ambiant ; le froid produirait au contraire une hyperexcrétion.

Dans les maladies fébriles, il y a augmentation notable de la production de l'acide urique, tandis que dans les affections chroniques la dose reste au-dessous de la moyenne.

Pendant les accès de goutte compliqués de fièvre, on voit aussi l'acide urique apparaître en fortes proportions dans l'urine.

Dans les cas de leuchémies liénales et lymphatiques, la dose d'acide urique augmente notablement dans l'urine :

		Acide urique total.	Acide urique par jour.	Rapport de l'acide urique à l'urée
Leuchémie	10 jours d'observation. .	12,1	1,211	1/36
Emphysème		5,02	0,502	1/88
Leuchémie	5 jours d'observation. .	6,467	1,293	1/35
État normal		3,298	0,659	1/66

Suivant Coignard, on trouve une augmentation urique :

Dans le rhumatisme aigu ($1^{gr},5$ par jour) ; dans les cas de dispepsie ($1^{gr},38$ acide urique par jour).

D'après les expériences de Horbaczenski et de Kanéra faites sur eux-mêmes, après l'ingestion de fortes doses de glycérine allant progressivement de 30 à 200 grammes, on constate une augmentation notable dans l'excrétion urique.

Ainsi pendant la période normale avec une nourriture mixte (viande, pain, riz, beurre et bière) contenant $16^{gr},88$ en tout d'azote, on a trouvé : $14^{gr},31$ d'azote éliminé par les urines (en vingt-quatre heures) et $1^{gr},72$ par les matières fécales, en tout $16^{gr},03$. La dose quotidienne d'acide urique était de $0^{gr},671$ en moyenne ($0^{gr},622$ à $0^{gr},701$). Pen-

1. Munk, Tscherwinsky et Lewin ont constaté également sur le chien une excrétion d'azote plus forte sous l'influence de la glycérine que sans l'intervention de cet agent.

ant la période glycérique la quantité totale d'azote éliminé était de 6gr,37.

L'acide urique offrait pendant cette période une augmentation notable : en moyenne 0gr,826 (0gr,700 à 1gr,149). L'influence positive de la glycérine sur la sécrétion urique peut s'expliquer, soit en admettant que ce corps intervient directement dans la formation de l'acide urique, au moyen de ses éléments constitutifs, soit en supposant que sa présence dans l'organisme modifie les phénomènes de combustion interne, en les rendant moins complets, pour une raison ou pour une autre.

L'ingestion de corps gras, c'est-à-dire de glycérine combinée aux acides gras, n'a pas exercé d'influence positive sur l'excrétion urique. Il est vrai qu'on n'a pu administrer que 200 grammes de graisse, représentant seulement 20 grammes de glycérine. Sous cette influence, l'azote total excrété a baissé de 6,9 pour 100; l'acide urique était en moyenne de 0gr,649, c'est-à-dire diminué de 6,3 pour 100 par rapport à la moyenne normale.

Dans ces expériences, l'urine glycérique était limpide, mais déposait aussitôt après son émission un sédiment notable de cristaux d'acide urique.

Il résulte des expériences de Salomé, faites sur lui-même, que l'administration de petites doses d'acide salicylique (0gr,25 à 5 grammes) sous forme de sel de soude n'exerce aucune influence sur l'excrétion de l'azote et diminue très légèrement l'excrétion urique. A doses de 9 et 15 grammes, il provoque le lendemain ou le jour même une hyperélimination d'azote (22gr,23 au lieu de 20gr,26), suivie ensuite d'une courte période compensatrice pendant laquelle on observe l'effet inverse. Quant à l'acide urique, on constate une courte période d'augmentation, suivie d'une période prolongée de diminution.

Des faits analogues ont été observés par Virchow sur des chiens.

On doit à Schröder d'intéressantes expériences sur la transformation de l'ammoniaque en acide urique dans l'organisme des oiseaux. En administrant à des poules du sesquicarbonate d'ammoniaque ou du formiate d'ammoniaque, il a constaté par des expériences analytiques précises :

Que sur 0gr,879 d'ammoniaque ingérée sous forme de sesquicarbonate, 80,87 pour 100 de cette dose étaient excrétés sous forme d'acide urique;

Que sur 0gr,9851 d'ammoniaque ingérée sous forme de formiate, 84,31 pour 100 étaient excrétés à l'état d'acide urique ; 5,36 pour 100 se retrouvent à l'état de formiate (perte 10,33 pour 100).

Knieriem avait observé que l'introduction du sel ammoniac (à petites doses) dans la nourriture des poules n'augmente pas la proportion

d'acide urique et d'urée et que l'ammoniaque se retrouve intacte dans les matières excrémentitielles.

Ce résultat, qui semble en contradiction avec les précédents, s'explique par la différence des formes sous lesquelles l'ammoniaque a été administrée (chlorhydrate, carbonate ou formiate)[1].

D'après les expériences de Meyer et Jaffé, l'urée introduite dans les aliments des poules disparaît entièrement et se retrouve dans les excréments sous forme d'acide urique et d'ammoniaque (sels ammoniacaux). Pour 1 gramme d'urée, on a trouvé en plus 1gr,096 d'acide urique et 0gr,2158 d'ammoniaque.

Pech est arrivé à un résultat analogue.

L'empoisonnement par le phosphore chez les poules donne lieu à une hyperexcrétion d'acide urique. Au début, on a trouvé 9,17 pour 100 d'acide urique dans les excréments; après six jours, ils en contenaient 58,43 pour 100.

L'introduction de l'acide urique dans l'organisme par voie de mélange avec les aliments provoque une augmentation sensible de la dose d'urée et de celle de l'azote total de l'urine (1gr,1 en plus par jour après ingestion de plusieurs grammes d'acide urique). On trouve aussi une proportion d'allantoïne notablement exagérée.

8 grammes d'acide urique administrés en deux jours ont permis d'isoler 1,42 d'allantoïne.

Lieu de production de l'acide urique. — Zalesky avait été amené à envisager les reins comme le lieu de production de l'acide urique, qui, après ligature des uretères, serait transporté aux autres organes par l'intermédiaire des lymphatiques. Meissner et Pawlinof, ainsi que Colosanti, qui se sont occupés expérimentalement de cette question, ne partagent pas cette opinion. Ils envisagent les reins comme inactifs en tant que producteurs et uniquement chargés de l'élimination.

Schröder confirme cette dernière manière de voir : en liant chez les oiseaux l'aorte et la veine cave, il met les reins hors de cause et n'en constate pas moins dans le foie et le cœur, après six à dix jours de survie, des accumulations uriques pouvant atteindre 0,13 à 0,22 pour 100 du poids des organes. Le même savant a montré que les expériences

1. Knieriem et Salkowski avaient cru pouvoir conclure de leurs expériences que le chlorhydrate d'ammoniaque administré à l'intérieur à des mammifères était en grande partie transformé en urée. Les travaux de Feder et de Voit établissent qu'il n'en est rien. On constate bien, en effet, une augmentation dans la dose d'urée excrétée, mais cette augmentation doit être attribuée à une exagération dans la destruction des matières protéiques provoquée par le sel ammoniac ingéré; on arrive au même résultat en administrant à l'animal assez de sel marin pour élever son titre en chlore à la valeur de celui atteint avec le sel ammoniac. Quoi qu'il en soit, on trouve dans l'urine une augmentation d'ammoniaque qui correspond exactement à l'augmentation du chlore, ce qui indique que le sel ammoniac n'a pas été transformé. Le sel ammoniac introduit est peu à peu éliminé en nature par les urines.

de Zalesky sur les serpents ne sont pas exactes et que là aussi le rein ne prend pas part ou ne prend qu'une part restreinte à la formation de l'acide urique.

En résumé, on ne sait encore rien de précis sur le lieu d'origine de cette matière excrémentitielle.

Urée. — *Dosage. — Procédés fondés sur la réaction de Lecomte.* — On sait que les hypochlorites alcalins ou alcalino-terreux transforment l'urée en azote libre, acide carbonique et eau :

$$CH^4AzO + 3(ClOK) = CO^2 + Az + 2H^2O + 3ClK.$$

(Lecomte).

Pour 1 gramme d'urée on obtient 370 centimètres cubes d'azote mesuré à 0° et à 760 millimètres de pression.

Si v représente le volume de l'azote mesuré à t^0 et à la pression h, on a pour la dose d'urée

$$u = \frac{v(h-f)}{760 \times 370 \times (1 + 0{,}00366\,t^0)},$$

f étant la tension de la vapeur d'eau à t^0.

Si a représente le volume de la solution d'urée employée et p la quantité pour 100 d'urée qui s'y trouve, v le volume à t^0 et à h de l'azote obtenu, on a

$$p = \frac{100 \times v(h-f)}{760 \times 370 \times a \times (1 + 0{,}00366\,t)}.$$

Knop a remplacé les hypochlorites par les hypobromites de soude ou de baryum.

Hüfner se sert à cet effet de l'appareil suivant[1] :

On commence par remplir le réservoir B, y compris le canal du robinet, avec la solution d'urée à analyser, en se servant d'un petit entonnoir à douille longue et étroite, puis on ferme le robinet r.

Le vase A est rempli avec une solution étendue d'hypobromite de soude alcalin, tandis que la cuvette C est garnie d'une

1. A, réservoir cylindrique en verre d'environ 100 centimètres cubes de capacité, terminé à la partie supérieure par un tube plus étroit t et communiquant par un étranglement inférieur t' avec un réservoir B d'une contenance de 10 à 11 centimètres cubes. Dans la partie étroite t' est soudé un robinet en verre r dont le canal a un diamètre de 7 à 8 millimètres.

Le tube t est fixé par un anneau en caoutchouc dans une cuvette en verre tubulée par le bas C et son extrémité débouche dans un tube mesureur libre et divisé en dixièmes de centimètre cube, ayant 30 centimètres de longueur et 2 centimètres de diamètre.

couche de 2 centimètres d'une solution saturée de sel marin. On coiffe l'extrémité supérieure du vase A avec le tube mesureur rempli d'eau.

Tout étant ainsi disposé, la communication entre A et B est établie en tournant le robinet *r*. Le mélange de l'hypobromite alcalin et de la solution d'urée s'effectue naturellement en raison des différences de densité, et le dégagement d'azote, sous forme de bulles, commence aussitôt ; le gaz se rend directement dans le tube mesureur. Au bout de deux à trois minutes l'action principale est finie et ce n'est qu'en remuant que l'on fait encore monter quelques fines bulles de gaz. Pour des déterminations approximatives, on peut arrêter l'opération au bout de cinq minutes, porter le tube mesureur dans une éprouvette remplie d'eau et faire la lecture en équilibrant les pressions extérieures et intérieures et en notant *t* et *h*.

On a trouvé ainsi dans divers essais : urée pour 100 : 0,3372 à 0,3342 au lieu de 0,358.

Afin de compléter la réaction, il convient d'immerger le réservoir BA dans de l'eau à 60-70° ; mais dans ce cas il peut se dégager un peu d'oxygène, dont il faut tenir compte en soumettant le gaz recueilli à une analyse eudiométrique. Grâce à ce perfectionnement, on a trouvé 0,3497 et 0,3511 pour 100, au lieu de 0,3578.

Si l'on opère avec de l'urine, 2 à 3 centimètres cubes suffisent. On en étend 10 centimètres cubes avec de l'eau de manière à former 50 centimètres cubes pouvant servir à quatre ou cinq essais.

L'acide hippurique, le glycocolle, la leucine, l'acide amidobenzoïque, la tyrosine, la taurine ne dégagent pas d'azote sous l'influence de l'hypobromite alcalin.

La créatine et l'acide urique ne dégagent qu'une partie de leur azote, et comme la masse de ces corps dans l'urine est faible vis-à-vis de celle de l'urée, l'erreur résultant de leur fait n'est pas considérable.

Celle qui serait due à une diminution du coefficient d'absorption de l'azote par la liqueur aqueuse, lorsque celle-ci est mélangée avec la lessive alcaline, est également insignifiante.

Comme on a souvent affaire à des urines albumineuses, il ne faut pas perdre de vue que l'albumine, même privée de l'ammoniaque qu'elle peut éliminer à froid sous l'influence des lessives alcalines, dégage lentement de l'azote sous l'influence de la solution d'hypobromite.

La solution de Knop, employée par Hüfner, est préparée avec 100 grammes d'hydrate de soude, 25 centimètres cubes de brome et assez d'eau pour former 1250 centimètres cubes.

La méthode précédente est celle décrite d'abord par son auteur ; elle a subi depuis divers perfectionnements.

L'erreur de 6 pour 100 commise dans l'évaluation de l'urée peut être

notablement diminuée et réduite à environ 1 pour 100 : en donnant au réservoir B des dimensions plus faibles, 5 centimètres cubes au lieu de 8 à 10, ce qui permet d'opérer avec des solutions d'urée plus concentrées en élargissant encore davantage le canal du robinet r, le mélange des deux solutions se fait plus rapidement, ce qui n'est pas sans influence sur la quantité d'azote mise en liberté; enfin, en remplaçant l'eau salée de la cuvette C et l'eau pure du tube gradué T par la solution d'hypobromite elle-même, on ne risque pas de voir quelques faibles fractions de la solution d'urée entraînées par les bulles de gaz se mettre en dehors de l'action du réactif.

Cependant ce n'est qu'avec des solutions d'urée d'une concentration ne dépassant pas 0,5 pour 100 que le déficit est amené à 1 ou 0,75 pour 100.

Avec l'urine cette perte est en partie compensée par l'augmentation due à l'azote fourni par l'acide urique et la créatinine (un peu moins de l'azote total pour l'acide urique; 1/5 de l'azote total pour la créatinine). En tenant compte des doses moyennes d'acide urique et de créatinine contenues dans l'urine humaine et en calculant en urée l'azote qu'ils peuvent fournir, on voit que le déficit inhérent au procédé, avec urée pure, est réduit de 0,41 avec l'urine.

Hüfner a cherché à corriger empiriquement sa méthode en mesurant exactement le volume d'azote fourni par le réactif Knop, par un poids connu d'urée pure. Dans trois séries d'expériences faites avec une solution d'urée à 1 pour 100, il a trouvé par gramme d'urée décomposée 354,33 centimètres cubes d'azote, mesuré à 0° et à 760 millimètres de pression. En introduisant cette valeur empirique dans le calcul de l'urée, on a la formule

$$u = \frac{v(h-f)}{760\,(1+0{,}00366\,t)} \times \frac{1}{354{,}3}.$$

Suivant Foster, on obtient des résultats plus exacts en remplaçant la solution diluée de Knop par des solutions plus concentrées.

L'erreur ne comporte alors plus que 2 pour 100 au lieu de 6 à 7[1].

1. Jacoby, ayant contrôlé la méthode Knop-Hüfner avec des solutions d'urée pure, a trouvé 1,9944 pour 100 d'urée au lieu de 2 pour 100.

Dans une autre série faite avec des solutions d'urée de concentration variant de 0,66 à 3 pour 100, en dosant l'urée comparativement avec le procédé Knop-Hüfner et le procédé de titrage de Liebig modifié par Pflüger (voir plus loin), Jacoby a trouvé les mêmes erreurs centésimales dans l'évaluation de l'urée, par l'une ou l'autre méthode.

Avec une urine diabétique à 6 pour 100 de sucre, l'emploi dans le calcul du nombre empirique 354,3 a conduit à une valeur plus grande pour l'urée que celle donnée par la méthode Liebig-Pflüger. Avec le nombre théorique 371,4 le résultat est de 1,12 pour 100 plus faible.

Dans d'autres essais faits avec des urines moins riches en sucre il y a eu déficit d'urée avec le procédé Hüfner, malgré l'emploi du nombre empirique 354,3.

D'autres expériences avec des solutions d'urée pure (1 pour 100) additionnées de quantités

Pflüger a modifié d'une manière avantageuse la méthode Hüfner. Puisque l'hypobromite en réagissant sur l'ammoniaque dégage à l'état de liberté la totalité de l'azote de ce corps, il est évident qu'en transformant l'urée en carbonate d'ammoniaque, par hydratation au moyen d'une solution de soude caustique concentrée, on doit arriver à des résultats exacts.

L'expérience a été faite avec des solutions d'urée à 0,25, 0,5, 1,0 pour 100.

Dans un ballon d'une capacité de 100 centimètres cubes jaugé jusqu'à un trait, on introduit 50 centimètres cubes de la solution d'urée et on achève de remplir jusqu'au trait avec une lessive concentrée de soude (1 kilogramme soude caustique solide à l'alcool; 1l,5 d'eau). Après mélange et refroidissement on complète jusqu'au trait.

La solution d'hypobromite est préparée avec 23 centimètres cubes de

variables de glucose (1 à 6 pour 100) ont montré que la glucose aide au dégagement de l'azote, mais que même avec 6 pour 100 on n'arrive pas à mettre tout l'azote en évidence.

Au contraire, une addition d'éther acétylacétique (1 à 5 pour 100) à la solution d'urée (1 pour 100) fait disparaître le déficit. Avec l'urine normale additionnée de 1 pour 100 d'éther acétylacétique, les doses d'urée fournies par le procédé Hüfner-Knop sont inférieures à celles que donne le procédé Liebig-Pflüger.

Falk a obtenu des résultats très exacts avec la méthode à l'hypobromite en employant un appareil assez compliqué que nous ne décrirons pas (voir Pflüger, *Archiv. f. physiol.*, t. XXVI, p. 391 à 408 et Jahresb, *Thier chemie*, t. II, p. 102) et en faisant intervenir : 1° une solution d'hypobromite d'une densité de 1,206, fortement chargée en soude et préparée avec 45 centimètres cubes de brome, 400 centimètres cubes de lessive de soude froide (2 parties de soude caustique fondue +5 parties d'eau) : le tout est étendu à 1 litre; 2° une lessive de soude caustique d'une densite égale à 1,388 (100 gr. de soude caustique fondue pour 150 gr. d'eau); 3° une lessive plus étendue : densité = 1,228 (80 grammes de soude caustique pour 250 centimètres cubes d'eau). On remplit le vase à réaction avec l'hypobromite; on y fait couler successivement 5 centimètres cubes de la solution d'urée additionnée de 10 centimètres cubes de lessive concentrée; puis, pour laver, 10 centimètres cubes de lessive concentrée, 10 centimètres cubes et encore 10 centimètres cubes et enfin 5 centimètres cubes de lessive étendue pour laver l'entonnoir adducteur. Le gaz qui se réunit à la partie supérieure du tube abducteur fixé au-dessus du vase à réaction est chassé dans le tube mesureur en faisant couler rapidement de l'eau sous pression dans le vase à réaction par l'entonnoir adducteur. En opérant ainsi, Falk a obtenu avec des solutions à 2, 1, 0,5 pour 100 d'urée des déficits ne dépassant pas, pour 1500 centimètres cubes de solution, 0,24, 0,111, 0,0066 grammes d'urée.

Avec cette manière d'opérer, l'acide urique a donné 47,78 p. 100 de son azote; la créatinine a donné 37,43 pour 100 de son azote.

Par conséquent, dans les expériences faites avec de l'urine contenant 0,5 pour 100 d'urée (l'urine diluée au besoin), l'azote trouvé est composé de

99,91	pour 100	de l'azote de l'urée,	
+ 99,70	—	—	ammoniacal,
+ 67,40	—	—	de la créatine (Hüfner),
+ 47,78	—	—	urique,
+ 37,43	—	—	de la créatinine.

A la suite de ces expériences, Arnold a cherché à vérifier si l'appareil Hüfner ne pouvait pas donner d'aussi bons résultats que l'appareil Falk et si la forte alcalinité du liquide employé n'était pas la principale cause de succès.

5 centimètres cubes de la solution d'urée à titre connu sont additionnés de 12,5 centimètres cubes de lessive de potasse (D = 1,48); l'hypobromite est préparé avec 100 grammes de les-

brome, 250 centimètres cubes de lessive (1 kilogramme de soude pour $2^k,500$ d'eau), 220 centimètres cubes d'eau.

L'appareil employé par Pflüger est différent de celui de Hüfner et se compose d'une capsule en verre munie d'un robinet en verre à large orifice, semblable au réservoir de l'appareil Hüfner; elle est fixée directement à un tube gradué de $1^{cm},5$ de diamètre et de 40 centimètres de longueur. La capsule ainsi que le conduit du robinet sont remplis de la solution d'urée alcaline préparée plus haut. Le tube, bien gradué, est presque entièrement rempli avec la solution d'hypobromite. On adapte alors sur son extrémité ouverte, au moyen d'un bon bouchon en caoutchouc, un petit tube en verre servant à maintenir un tube en caoutchouc, en s'arrangeant de façon qu'il ne reste pas d'air dans l'appareil (le bouchon en caoutchouc doit déplacer assez de solution d'hypobromite pour remplir le tube en verre et le tube en caoutchouc qui fait suite.

sive de potasse (D = 1,33) et 4,5 centimètres cubes de brome; il est employé fraîchement formé. On a trouvé :

Avec $0^{gr},1$ d'urée	36,5	centimètres cubes	d'azote ou	98,27	pour 100 de la quantité théorique.
Avec $0^{gr},075$ d'urée	27,6	centimètres cubes	d'azote ou	99,09	—
— $0^{gr},05$ —	18,6	—	—	99,62	—
— $0^{gr},05$ —	18,6	—	—	100,1	—

Ce n'est donc qu'avec des solutions au-dessous de 1 pour 100 d'urée que les résultats sont à peu près exacts.

Avec l'urine on a trouvé pour 100 centimètres cubes :

	1° Par le dosage direct de l'azote (procédé Will et Varrentrap).	2° Par la méthode de filtrage Liebig-Pflüger.	3° Par la méthode Hüfner-Knop, Falk-Arnold.
Urée . . .	1,344	1,327	1,252
	1,54	1,538	1,43
	1,425	1,415	1,31
	1,12	1,13	1,035

Il résulte de là que, malgré tout, le procédé Hüfner et en général les procédés à l'hypobromite ne peuvent être rigoureusement exacts et qu'il convient d'y renoncer pour les recherches scientifiques exigeant une grande précision.

Dangau a indiqué que l'on arrive à de bons résultats en employant les proportions de brome et de soude caustique de Knop, mais avec moins d'eau et en ajoutant à la solution d'urée d'abord la lessive de soude, puis la quantité voulue de brome.

Pour chaque 20 centimètres cubes de solution de soude (20 grammes soude + 100 grammes eau) on emploie 1 centimètre cube de brome.

Dans son étude critique sur la valeur de la méthode Knop-Hüfner, Pflüger est arrivé à des résultats très défavorables pour elle : en employant la solution d'hypobromite préparée avec 100 grammes d'hydrate de soude Na O H, 250 centimètres cubes d'eau et, après refroidissement, 25 centimètres cubes de brome, le tout étant étendu à 1200 centimètres cubes, il n'a obtenu en moyenne que 63,5 pour 100 de la dose totale d'azote fournie par le procédé Kjeldahl-Pflüger (voir plus loin). Avec l'urée pure la perte en azote était de 14 à 22 pour 100.

En employant le même procédé avec une solution d'hypobromite plus concentrée,

100 grammes soude caustique Na O H, 250 cc. d'eau, 25 cc. de brome,

le déficit observé avec l'urée pure était encore de plus de 4,4 pour 100.

Celui-ci est alors fermé avec une pince. L'appareil est renversé et disposé au-dessus d'un vase contenant de l'hypobromite ayant servi dans une opération antérieure, de telle façon que le bout du caoutchouc plonge dans le liquide. On ouvre la pince et le robinet. La solution d'urée, un peu plus dense que l'hypobromite, s'écoule rapidement de bas en haut et se mélange avec lui. Lorsque la réaction est terminée en apparence, on ferme la pince, on fixe dans l'extrémité du tube en caoutchouc une baguette de verre; l'appareil est retourné trois fois pour laver et remplir la capsule avec l'hypobromite. On ferme le robinet pendant qu'elle est pleine; puis on enlève la pince; on plonge le tube en caoutchouc dans une solution d'hypobromite ayant déjà servi; on coupe le tube en caoutchouc au-dessous du liquide et après six à douze heures on fait la lecture, en prenant pour la tension de la vapeur 94 pour 100 de celle de l'eau pure, pour la température du moment. On pourrait tout aussi bien faire usage de l'appareil Ivon, un peu agrandi et en opérant avec les solutions de Pflüger.

Pour des solutions comprises entre 0,25 et 1 pour 100, le déficit a été de 3,6 à 3,9 pour 100.

Salkowski, pour arriver à une décomposition plus complète, fait réagir l'hypobromite à chaud et se sert à cet effet d'un appareil analogue à celui de M. Schlœsing pour le dosage des nitrates dans l'eau. On introduit dans le ballon 25 centimètres cubes d'urine étendue de 5 à 10 fois son volume et correspondant par conséquent à 5 ou à $2^{cc},5$ d'urine; on ajoute un égal volume d'eau et 2 gouttes d'acide chlorhydrique. L'appareil étant mis en place, on purge d'air par ébullition, puis on laisse entrer par aspiration une quantité notable d'hypobromite (5 centimètres cubes de brome, 60 centimètres cubes de lessive d'une densité de 1,34, et 35 à 30 centimètres cubes d'eau bouillie). On ferme la pince du tube abducteur en caoutchouc et on chauffe jusqu'à ce qu'il se développe une légère pression, puis on ouvre la pince et on fait passer le gaz par ébullition dans le tube mesureur ou dans le tube eudiométrique.

Les solutions d'hypobromite à diverses concentrations ne donnant pas la même quantité d'azote avec une même dose d'urée, Schenck a déterminé par expérience les pertes correspondant à diverses teneurs en urée avec : 1° la liqueur de Knop, étendue suivant les indications de Hüfner; 2° la liqueur de Knop elle-même; 3° une liqueur deux fois plus concentrée (100 grammes de soude caustique, 130 centimètres cubes d'eau, 25 centimètres cubes de brome).

Avec une solution d'urée à 1 pour 100, la liqueur étendue (Knop-Hüfner) donne une perte de 26 à 36 pour 100 d'azote; avec l'urine même, en employant la correction, la perte est de 17 à 28 pour 100.

La liqueur de Knop non étendue donne une perte de 4,21 pour 100 et la liqueur double une perte de 1,42 à 1,59 pour 100.

La comparaison des résultats fournis avec l'urine, avec les liqueurs de Knop simple et double et avec la méthode azotométrique de Kjeldahl a donné pour la liqueur simple une perte de 8,9 pour 100 et pour la liqueur double 7,8 pour 100, malgré les corrections faites d'après des essais analogues avec des solutions d'urée pure.

Le procédé Hüfner donnant des nombres trop faibles pour l'azote total de l'urine, Pflüger et Schenck ont recherché si au moins l'urée pure pouvait donner des résultats exacts; ils sont arrivés à conclure que même dans ce cas on trouve toujours des nombres trop faibles.

Suivant Pflüger et Bohland et en tenant compte des travaux nombreux effectués sur cette question, il n'est plus possible de confondre, comme on le faisait autrefois, le dosage de l'urée avec celui de l'azote total. Jusqu'à 13 pour 100 de l'azote total peuvent se trouver sous une autre forme que celle d'urée, dans l'extractif. La méthode Liebig ou celle modifiée par Pflüger, instituées pour doser l'urée, donnent en réalité l'azote total. La méthode de Bunsen perfectionnée par Pflüger fournit des nombres exacts pour l'urée, mais elle est longue et délicate. La méthode Hüfner-Knop modifiée par Pflüger peut également fournir des nombres exacts pour l'urée si, comme dans la méthode Bunsen perfectionnée et décrite plus loin, on a soin d'éliminer la matière extractive qui gêne les déterminations, en précipitant celle-ci par une solution d'acide phosphotungstique, en présence de l'acide chlorhydrique, réactif qui n'entraîne pas trace d'urée.

On procède de la façon suivante :

1° On essaye les réactifs en mélangeant 25 centimètres cubes de solution d'urée pure à 2 ou 4 pour 100, 2^{cc},5 d'acide chlorhydrique (D=1,124) et 25 centimètres cubes d'acide phosphotungstique dissous. Le mélange doit rester limpide.

2° On détermine par un essai préalable la quantité d'acide phosphotungstique nécessaire pour précipiter 10 centimètres cubes d'urine additionnés de 1 centimètre cube d'acide chlorhydrique, en y versant goutte à goutte l'acide phosphotungstique jusqu'à ce que le liquide filtré ne trouble plus avant deux minutes par une nouvelle addition.

Ceci une fois établi, on mesure 200 centimètres cubes d'urine; on y ajoute 20 centimètres cubes d'acide chlorhydrique (D = 1,124) et la quantité d'acide phosphotungstique nécessaire, calculée d'après l'essai précédent.

Le vase est fermé hermétiquement et abandonné pendant vingt-quatre heures à lui-même, puis on filtre et on y mélange un lait de chaux jusqu'à réaction alcaline. Si, malgré sa dilution, le liquide contient

plus de 2 pour 100 d'urée, on le mélange avec de l'eau de manière à le ramener à environ 1 pour 100.

50 centimètres cubes de ce liquide sont mélangés à 50 centimètres cubes de lessive concentrée de soude (1 kilogramme de soude caustique à l'alcool — 1/3 d'eau), et on procède au dosage comme il est dit plus haut (méthode Hüfner-Pflüger). On peut alors tenir compte des coefficients de correction déterminés avec les solutions d'urée pure.

Comme ces coefficients varient avec le volume de la solution d'urée employée et avec les réactifs (soude, hypobromite), il est bon de se procurer de grandes quantités de réactif à la fois, pour n'avoir pas à déterminer trop souvent le coefficient de correction.

Avec ces modifications le procédé Hüfner donne des nombres qui ne diffèrent que très peu de ceux du procédé Bunsen-Pflüger et qui oscillent entre des limites très rapprochées.

Ivon dose également l'urée en se servant de la méthode fondée sur la réaction de l'hypobromite de soude. Son appareil, beaucoup plus simple que celui de Hüfner, se compose d'un tube de 40 centimètres de longueur, portant au quart supérieur un robinet en verre et divisé à partir de ce robinet en haut et en bas en dixièmes de centimètre cube. Le tube est ouvert à ses deux extrémités. Il est maintenu verticalement par une pince et plonge par sa partie inférieure dans le mercure d'une cuve cylindrique étroite et profonde, évasée par le haut. Pour remplir de mercure la partie inférieure, il suffit d'ouvrir le robinet et d'enfoncer le tube; on ferme le robinet et on soulève le tube. En ouvrant doucement le robinet on fait écouler le mercure resté dans la portion supérieure. Rien n'est plus facile maintenant que de faire pénétrer un volume plus ou moins grand de liquide dans l'espace inférieur, en utilisant l'aspiration provoquée par la colonne mercurielle soulevée.

Il suffit de verser le liquide dans le tube supérieur et d'ouvrir doucement le robinet, que l'on ferme aussitôt que le liquide a passé dans le tube inférieur, en évitant de laisser pénétrer de l'air dans ce dernier.

On introduit d'abord 5 centimètres cubes de solution d'urée contenant 0gr,01 d'urée (0,2 pour 100); on lave le tube supérieur avec quelques centimètres cubes d'une solution étendue de soude qu'on fait également pénétrer dans le tube à réaction inférieur, puis enfin on fait couler dans le tube inférieur 5 à 6 centimètres cubes d'hypobromite préparé avec 30 grammes de lessive de soude à 36°, 5 grammes de brome et 125 grammes d'eau. On agite et au bout de quelques minutes de repos on porte le tube dans une éprouvette remplie d'eau et on lit volume en faisant les corrections voulues. Ivon a trouvé pour 0gr,01 [illegible] 37 centimètres cubes d'azote. L'urine doit être étendue à 5 vo-

L'appareil d'Ivon est d'un usage commode et facile ; son emploi a pris une grande extension en France pour les dosages cliniques et médicaux. L'analyse est rapidement effectuée et d'une exactitude suffisante en pratique, mais la méthode pèche par les mêmes causes d'erreur que la méthode Hüfner-Knop.

L'appareil de Régnard est également destiné aux déterminations cliniques; il n'offre pas d'avantage sur celui d'Ivon et nous nous contentons de renvoyer à la source (*Gazette médicale de Paris*, 1873, p. 369).

Esbach emploie la réaction de Leconte avec un appareil spécial (*Gazette médicale*, 1873, p. 284 et 331 ; *Bulletin de thérapeutique*, t. XCII, p. 117 et 162).

La solution d'hypobromite est préparée avec 60 centimètres cubes d'eau, 40 centimètres cubes de lessive de soude caustique à 36° et 2 centimètres cubes de brome. Les corrections relatives à la température et à la pression se lisent de suite, d'après un tableau dressé, correspondant aux indications d'un baroscope à colonne mercurielle.

Natvig et Otto ont comparé les résultats fournis par le procédé Esbach et la méthode de titration de Liebig (voir plus loin) et n'ont pas trouvé des différences dépassant 0,091 pour 100.

Le procédé d'Esbach peut donc être envisagé comme suffisant pour la pratique médicale.

Magnier de la Source (*Bulletin de la Soc. chim. de Paris*, t. XXI) se sert d'un appareil analogue à celui d'Ivon, mais de plus grandes dimensions et permettant d'opérer sur un plus fort volume d'urine.

En se fondant sur le fait que l'acide urique, dans les conditions de l'expérience, donne la moitié de son azote sous l'influence de l'hypobromite, Magnier de la Source cherche à doser l'acide urique en même temps que l'urée, en opérant successivement avec l'urine telle quelle et avec l'urine privée d'acide urique par précipitation avec l'acétate neutre de plomb. La différence des 2 volumes d'azote trouvés multipliée par 2 donne l'azote correspondant à l'acide urique.

Cependant dans les cas pathologiques ce procédé n'est pas applicable à la détermination de l'acide urique.

Voir aussi aux sources : la description de l'appareil de A. Dupré (*Journ. chem Soc.* ; London, t. I, p. 534), de Maxwel Simpson et C. O'Keeffe (*Journ. chem. Soc.* ; London, t. I, p. 538), de Depaire (*Presse médicale belge*, n° 7), tous fondés sur l'emploi de l'hypobromite.

A la rigueur, on peut se passer d'appareil spécial et se contenter d'un simple tube gradué, fermé par boun ut et divisé en dixièmes de centimètre cube.

On y verse d'abord 5 centimètres cubes de mercure, puis, sans mélanger les couches, 5 centimètres cubes d'hypobromite alcalin, 10 centimètres cubes de lessive de soude et 2 centimètres cubes d'eau. Après lecture on ajoute encore avec une pipette 5 centimètres cubes d'urine diluée au cinquième. Le tube est ensuite fermé avec le doigt, agité et renversé, puis débouché sur une cuve à mercure. Au bout de quelques temps on équilibre les pressions et on lit le volume de gaz dégagé. (Barbier.)

Méhu a observé que l'urine diabétique ne donne pas de déficit pour l'urée par la méthode à l'hypobromite et prescrit d'après cela l'addition de sucre de canne à l'urine avant celle de l'hypobromite. D'après les expériences de Fauconnier, 43,2 pour 100 de saccharose employés avec des solutions d'urée à 1,86 pour 100 n'augmentent pas le rendement en azote, tandis que la glucose agit dans le sens indiqué par Méhu. Le même savant trouve dans les cendres de l'urine traitée par l'hypobromite de petites quantités d'azotite et admet, d'après cela, qu'une fraction de l'urée est changée en acide azotique par l'action oxydante; de là le déficit en azote. La glucose réduirait l'acide nitrique naissant et empêcherait de ce fait la perte constatée.

Suivant Fonton, le déficit si souvent constaté, et qui peut s'élever en urée à 6 ou 7 pour 100, aurait encore une autre cause. Il a remarqué qu'avec l'hypochlorite de soude l'urée ne dégage que la moitié de l'azote; le reste serait transformé en acide cyanique inattaquable par l'hypobromite.

Le biuret donne avec l'hypochlorite 1/3 de son azote et 2/3 avec l'hypobromite. La guanidine fournit avec les deux réactifs les 2/3 de son azote.

Le carbonate d'ammoniaque dégage avec l'hypochlorite la moitié de son azote, celui qui correspond à l'ammoniaque, tandis qu'avec l'hypobromite on en dégage la totalité.

En se fondant sur ces résultats, Fonton conclut que l'ammoniaque AzH^3 et l'amidogène $-AzH^2$ donnent tout l'azote avec l'hypobromite et avec l'hypochlorite; l'imide $=AzH$ n'est attaquée que par l'hypobromite; enfin l'azote nitrilique $\equiv Az$ résiste aux deux réactifs.

Pour faire rentrer l'urée dans cette loi, qui ne nous semble pas établie sur un nombre suffisant de cas, il est nécessaire de donner à l'urée la formule de structure proposée par Vanklyn :

$$\text{Є} \begin{cases} AzH^2 \\ =AzH. \\ \Theta H \end{cases}$$

L'oxamide ne donne avec l'hypobromite que 75 pour 100 de son

azote ; l'urée ou carbamide en donne 92 pour 100 ; le reste se retrouve à l'état d'acide cyanique (cyanurique?).

Quoi qu'il en soit, il n'en est pas moins certain que le procédé à l'hypobromite, tel qu'il est décrit plus haut, ne donne pas de résultats rigoureux : 1° parce qu'on ne parvient pas à mettre en évidence la totalité de l'azote de l'urée ; 2° parce que l'urine contient, outre l'urée, en proportions relativement très faibles il est vrai, d'autres corps (acide urique, créatine, créatinine) qui fournissent également une partie de leur azote par l'action de l'hypobromite.

Ces deux causes principales d'erreur agissent à l'encontre l'une de l'autre ; mais dans quelles limites se compensent-elles?

On a fait dans ces dernières années, sans y réussir tout à fait, des efforts sérieux pour augmenter la précision des méthodes à l'hypobromite, si commodes du reste.

Au lieu de mesurer l'azote dégagé, Quinquaud ajoute à l'urine un volume connu et en excès d'une solution étendue d'hypobromite alcalin et titre le pouvoir oxydant de la solution, avant et après son action sur l'urine, au moyen d'une solution titrée d'arsénite de soude.

Hamberger a un peu modifié le procédé Quinquaud. Au lieu de titrer simplement au moyen de l'arsénite de soude l'excès d'hypobromite, il ajoute successivement à l'urine un excès d'hypobromite alcalin étendu, puis un excès d'arsénite de soude titré et mesuré, puis finalement il mesure l'excès d'arsénite au moyen d'une solution titrée de biiodure de potassium.

Pflüger et Schenck reprochent à la méthode précédente de donner pour l'azote des nombres plus forts que le dosage de l'azote total par le procédé Kjeldahl (voir plus bas). La différence, qui peut varier de + 2,7 à + 9 pour 100, dépend du temps plus ou moins long pendant lequel on laisse réagir l'hypobromite sur l'urine avant de le neutraliser par l'arsénite. De plus le titre de la solution d'hypobromite varie d'un jour à l'autre et diminue en moyenne de 0,86 pour 100 en vingt-quatre heures.

Nous décrirons encore quelques autres uréomètres à hypobromite. On peut procéder comme dans la méthode Schlœsing pour le dosage des nitrates dans l'eau.

Un petit ballon est muni d'un tube de dégagement court et recourbé à angle aigu, fixé d'un côté par un tube en caoutchouc au col écourté du ballon et portant à l'autre un tube en caoutchouc que l'on peut fermer avec une pince de pression. On introduit dans le ballon une certaine quantité d'eau que l'on fait bouillir jusqu'à expulsion de l'air et sortie en jet de la vapeur par l'extrémité du caoutchouc. A ce moment on ferme la pince et, en cessant de chauffer un instant, on fait entrer par aspiration :

1° 50 centimètres cubes d'hypobromite alcalin (5 centimètres cubes de brome + lessive à 150 grammes d'hydrate de soude par litre);

2° 10 centimètres cubes de la solution d'urée à 0,5 pour 100, ou 10 centimètres cubes d'urine diluée ;

3° 10 à 15 centimètres cubes d'une lessive de soude ;

4° 10 centimètres cubes d'eau pour laver.

On chauffe et on recueille l'azote dégagé dans un tube gradué rempli de mercure et contenant du pyrogallate de potasse; on continue à chauffer jusqu'à ce que l'on ait distillé 5 centimètres cubes environ.

L'erreur constante commise par suite du dégagement de l'azote dissous dans les réactifs employés comporte en moyenne $0^{cc},5$.

L'urée se calcule avec la formule

$$u = \frac{2243 \,.\, a \,.\, b \,.\, (V - 0,5)}{v}.$$

V, nombre de centimètres cubes d'azote trouvés ;

v, volume de l'urine employée ;

b, dilution de l'urine ;

a, poids de 1 centimètre cube d'azote dans les conditions de la mesure (à t^0 et h pression).

On a ordinairement $b = 5$. Le volume du gaz est donc de 15 à 30 centimètres cubes pour une teneur en urée de 2 à 4 pour 100.

Cette méthode ne fait disparaître aucune des deux causes d'erreur signalées plus haut.

Lunge a récemment indiqué l'emploi d'un nouvel uréomètre composé de deux tubes, dont l'un bien calibré de 30 à 40 centimètres cubes de capacité et l'autre de même diamètre non divisé. Ces deux tubes communiquent par la partie inférieure au moyen d'un caoutchouc fort et assez long pour que l'on puisse élever ou abaisser à volonté le tube non divisé, qui est maintenu verticalement au moyen d'une pince mobile sur la tige du support. Le tube gradué, également maintenu par une pince à potence, est fixe. La graduation a son point de départ immédiatement au-dessous d'un robinet à trois voies et à trois branches en T, soudé par l'une d'elles à la partie supérieure du tube. A la branche horizontale on peut fixer au moyen d'un bon caoutchouc n'importe quel système clos, construit de telle façon que la solution d'urée et l'hypobromite, d'abord séparés, puissent à un moment donné être réunis et mélangés. Le système de l'appareil Régnard, composé de deux boules communiquant par un tube en U, étroit, court et renversé, conviendrait parfaitement. Lunge emploie un flacon à gros goulot muni d'un bouchon en caoutchouc portant un tube abducteur court et courbé que l'on

xe à la branche horizontale du robinet à trois voies. Sur le fond de ce acon est fixé par soudure un petit tube ouvert par le haut et fermé par e bas. La solution d'hypobromite alcalin est versée autour du tube et a solution d'urée, convenablement diluée, est versée dans le tube; le lacon est fermé avec son bouchon en caoutchouc et adapté à l'appareil. On peut opérer soit avec du mercure, soit avec de l'eau.

Le système des deux tubes parallèles contient assez de l'un ou l'autre le ces liquides pour qu'en élevant convenablement le tube mobile e tube fixe gradué ainsi que le caoutchouc courbé en soient remplis. Pendant cette opération, le robinet est disposé de façon à avoir la posi- ion d'un *t* couché ⊢; on tourne le robinet de 90° en lui donnant la position d'un *t* droit T. A ce moment on mélange les deux liqueurs et, à mesure que le gaz se dégage, on baisse le tube vertical mobile pour maintenir une diminution de pression dans l'appareil plutôt qu'une augmentation. Rien n'empêche de plonger le flacon dans de l'eau à 70° pour favoriser la réaction. La lecture se fait lorsque tout le système est en équilibre de température et lorsque les niveaux du liquide dans les deux tubes sont amenés dans un même plan horizontal.

Il serait encore plus simple de faire usage d'un flacon à parois un peu épaisses dans lequel on verserait l'hypobromite ; la solution d'urée serait contenue dans une ampoule fermée à parois minces, que l'on briserait par une secousse au moment voulu. Dans ce cas, au lieu de mesurer l'urine, on la pèserait, et le caoutchouc qui met le flacon à réaction en communication avec le tube mesureur aurait assez de longueur pour permettre une agitation brusque.

Dosage de l'urée par la méthode de Liebig. — La méthode de Liebig, au moyen de laquelle on dose l'urée avec une solution titrée, est fondée sur ce fait que le nitrate mercurique donne avec une solution d'urée un précipité blanc contenant pour 100 parties d'urée 772 parties d'oxyde de mercure. La précipitation est complète, pourvu que le liquide ne soit que très faiblement acide; aussi convient-il de neutraliser à mesure, avec une solution de carbonate de soude, l'acide nitrique mis en liberté par le fait de la combinaison de l'urée avec l'oxyde de mercure.

Le terme de la réaction est fourni par la coloration jaune que prend le précipité lorsqu'on ajoute du carbonate de soude à une goutte de la liqueur prélevée avec une baguette.

Tant que l'urée domine, le précipité est blanc ; lorsque au contraire il y a excès de nitrate mercurique, le précipité contient du carbonate de mercure jaune. Le dosage, très simple en principe lorsqu'on opère avec une solution d'urée pure, se complique quand on emploie de l'urine. En effet, celle-ci renferme du chlorure de sodium qui fait double

décomposition avec le nitrate de mercure en donnant du sublimé. Or le bichlorure de mercure ne précipite pas l'urée.

Le procédé décrit par Liebig et appliqué plusieurs fois à la même solution d'urée donne des résultats variables suivant la manière dont on procède à la neutralisation. Les écarts peuvent s'élever à 14 pour 100. Pflüger a donné des indications très précises pour éviter toute cause d'erreur. Nous décrirons donc le procédé de Liebig avec les modifications de détail introduites par Pflüger.

Pour neutraliser, Liebig se sert d'une solution normale de carbonate de soude et prescrit d'ajouter alternativement du nitrate de mercure et du carbonate de soude, jusqu'à ce qu'on soit arrivé à la limite.

Suivant Pflüger, il n'est pas indifférent de procéder ainsi par doses alternatives ou d'ajouter d'un coup la quantité presque totale de nitrate nécessaire pour précipiter l'urée, de neutraliser et de continuer ensuite par additions successives de dixièmes de centimètre cube jusqu'à ce que l'essai à la goutte fournisse la coloration. Dans le premier cas on est généralement amené à employer moins de nitrate que dans le second : cette différence tient probablement à ce qu'en ne neutralisant qu'une fois après addition presque complète, le précipité d'urée et d'oxyde mercurique est un peu plus riche en oxyde de mercure que dans la méthode par neutralisations progressives et alternantes. C'est dans le premier cas que le rapport de l'urée à l'oxyde est égal à 100/772.

La solution mercurique est préparée en dissolvant 77,2 d'oxyde de mercure dans l'acide nitrique (quantité suffisante) étendu et en formant 1 litre.

La solution normale de carbonate de soude contient 55 grammes de carbonate de soude sec et pur par litre.

On se sert en outre d'une solution saturée à froid d'hydrate de baryte, pour éliminer les phosphates et les urates.

S'agit-il de titrer une solution d'urée d'une richesse inconnue, on procède de la manière suivante : La solution mercurielle est versée peu à peu dans la solution d'urée, sans neutralisation. De temps en temps on prélève avec l'agitateur une goutte de mélange, que l'on met en contact avec une goutte d'une bouillie de bicarbonate de soude disposée d'avance sur une plaque en verre reposant sur un fond noir. Si en mélangeant les deux gouttes on voit disparaître la coloration jaune formée d'abord au contact, on ajoute à la liqueur une nouvelle dose de nitrate mercurique et on continue en essayant à la goutte après chaque nouvelle addition du réactif jusqu'au moment où la coloration de la goutte devienne persistante. On neutralise alors toute la masse et l'on continue la titration, qui est terminée à quelques dixièmes près.

Le volume de nitrate mercurique employé doit subir une correction dépendant de la concentration de la solution d'urée[1].

La correction établie empiriquement est donnée par la formule

$$C = -(V_1 - V_2) \times 0{,}08.$$

V_1, volume de la solution d'urée employée + volume du liquide neutralisant introduit + volume de n'importe quel autre liquide exempt d'urée que l'on a été amené à ajouter, par exemple pour précipiter le chlore et les phosphates de l'urine.

V_2, volume de la solution mercurielle employée pour arriver à la limite.

Ainsi, par exemple, 20 centimètres cubes de solution d'urée à 1 pour 100 + 20 centimètres cubes d'eau + 15^{cc},35 de solution normale de soude, 22^{cc},6 de solution mercurielle étant les données d'une expérience, on a :

$$\begin{aligned} V_1 &= 20 + 20 + 15{,}35, \\ V_2 &= 22{,}6, \\ V_1 - V_2 &= 32{,}75, \\ -32{,}75 \times 0{,}08 &= -2{,}6, \\ \text{Volume mercuriel réel} &= 20{,}0. \end{aligned}$$

S'agit-il d'urine, il est nécessaire de précipiter l'acide sulfurique et l'acide phosphorique en la mélangeant à un volume convenable d'une solution d'hydrate de baryte ou d'un mélange d'hydrate de baryte et de nitrate de baryte.

Le liquide filtré est ensuite acidulé à l'acide nitrique et précipité exactement par le nitrate d'argent pour éliminer le chlore.

Procédé Bunsen pour doser l'urée. — Bunsen a indiqué une méthode de dosage de l'urée qui repose sur la transformation de l'urée en ammoniaque et acide carbonique. Du poids ou du volume de l'acide carbonique on déduit celui de l'urée; 20 centimètres cubes d'urine sont additionnés d'une solution de chlorure de baryum ammoniacal. Après filtration on chauffe le liquide en tube scellé, à 240°, pendant deux heures. Le carbonate de baryte formé est filtré, lavé, séché et transformé en sulfate de baryte que l'on pèse. Cette transformation peut s'effectuer sans perte en incinérant le filtre et en délayant le carbonate dans de l'eau, dans une capsule en platine cylindrique à fond plat et assez grande, puis en ajoutant de l'acide sulfurique dilué en léger excès; on évapore d'abord à une douce chaleur, puis au bain de sable,

1. On a constaté, en effet, que plus la solution d'urée est diluée, plus il faut de réactif pour une même dose d'urée, pour atteindre la limite.

jusqu'à cessation de dégagement de vapeurs sulfuriques ; on termine en calcinant quelques minutes au rouge (116,5 de sulfate de baryte = 22 d'acide carbonique). Avec des solutions d'urée pure, les nombres sont très exacts ; mais avec de l'urine contenant des quantités variables de matières extractives on trouve généralement trop d'urée, de 2 à 3 jusqu'à 11 pour 100, et même plus, suivant la nature et la proportion des matières extractives.

Pflüger a cherché à faire disparaître cette cause d'erreur en éliminant la majeure partie des matières extractives par précipitation au moyen de l'acide phosphotungstique en présence de l'acide chlorhydrique. Il remplace le chlorure de baryum ammoniacal par une solution de chlorure de baryum rendue alcaline par une lessive de soude, ce qui permet de doser en même temps le second terme du dédoublement de l'urée, l'ammoniaque. En procédant de cette façon, on n'a pas trouvé exactement pour l'ammoniaque et l'acide carbonique le rapport théorique $2AzH^3 : CO^2$. Généralement il y a 2,9 pour 100 d'ammoniaque de trop, provenant d'un reste de matière extractive non éliminée par l'acide phosphotungstique.

C'est donc au moyen du poids de l'acide carbonique trouvé qu'il convient de calculer l'urée [11 d'acide carbonique = 15 d'urée].

Le poids de l'azote correspondant à l'urée, fourni par le procédé Bunsen modifié, comparé à celui de l'azote total déterminé comme nous le verrons plus loin (méthode Kjedahl par exemple), donne en faveur du dernier un excès d'environ 13,4 pour 100 dans l'urine. Cet excès d'azote est fourni par les matières extractives diverses : acide urique, créatine, créatinine, xanthine, peptone, etc.

Voici maintenant quelques détails sur la manière de procéder :

1° On constate que l'acide phosphotungstique employé ne précipite point une solution d'urée pure, en présence de l'acide chlorhydrique (voir plus haut méthode Hüfner-Pflüger).

2° On détermine par un essai rapide opéré sur 10 centimètres cubes d'urine additionnés de 1 centimètre cube d'acide chlorhydrique le volume d'acide phosphotungstique nécessaire pour précipiter l'extractif.

3° Cette donnée une fois acquise, on mesure 200 centimètres cubes d'urine, que l'on verse dans un ballon assez grand ; on ajoute 20 centimètres cubes d'acide chlorhydrique concentré et le volume convenable d'acide phosphotungstique ; on ferme le vase et on abandonne le tout à lui-même pendant vingt-quatre heures (le volume du mélange est toujours égal à la somme des volumes des parties). On filtre sur un filtre sec, on mesure 200 centimètres cubes du liquide filtré et on y délaye de la chaux éteinte en poudre jusqu'à réaction alcaline franche. Le liquide filtré est additionné d'une solution de chlorure de baryum mé-

langée de soude caustique; on chauffe pendant 4 heures en tube scellé, entre 220 et 240°. L'ammoniaque formée est distillée avec de la soude caustique pure dans un volume connu d'acide sulfurique décinormal; l'excès d'acide sulfurique est dosé par un mélange d'iodure et d'iodate de potassium et finalement par une solution d'hyposulfite normale. L'acide carbonique est dosé en volume en décomposant le carbonate de baryte par l'acide chlorhydrique et en l'extrayant par la pompe à mercure, ou indirectement comme il est dit plus haut.

Pour se rendre compte rapidement et approximativement de la teneur de l'urine en azote, on dispose sur une plaque en verre reposant sur un fond noir des gouttes formées d'une bouillie de bicarbonate de soude délayé dans l'eau. A 10 centimètres cubes d'urine placés dans un petit vase à précipiter en verre de bohême on ajoute goutte à goutte le réactif mercuriel de Liebig, on agite et on prélève avec une baguette une goutte du liquide, que l'on incorpore à une goutte de bouillie de bicarbonate, en s'arrêtant lorsqu'il se produit une coloration jaune persistante.

Le nombre de centimètres cubes de la liqueur employée multiplié par 0,04 donne approximativement la quantité d'azote contenue dans 100 d'urine.

Ce procédé est commode lorsqu'on veut titrer par la méthode Kjeldahl (voir plus loin) l'azote total, car on peut alors calculer la quantité d'acide sulfurique nécessaire pour fixer toute l'ammoniaque formée.

Bunge a modifié la méthode primitive de Bunsen pour le dosage de l'urée en mélangeant un volume connu d'urine à un volume connu d'un mélange d'une solution de chlorure de baryum et d'ammoniaque caustique. Le tout est filtré à travers un filtre sec. On introduit dans le tube à réaction un volume déterminé de ce liquide. La contraction produite par le mélange est négligeable.

Le contenu du tube après réaction est versé sur un filtre, l'intérieur du tube est lavé avec de l'eau distillée que l'on verse également sur le filtre, en continuant ce lavage avec peu d'eau à la fois jusqu'à ce que le liquide filtré ne trouble plus par le nitrate d'argent, après acidulation avec de l'acide azotique.

Le précipité de carbonate de baryte recueilli sur le filtre est pissetté dans un vase à précipiter en verre de bohême et dissous dans l'acide chlorhydrique dilué, ainsi que le carbonate resté adhérent aux parois du tube et au papier du filtre. La solution de chlorure de baryum, filtrée au besoin, est précipitée à chaud par l'acide sulfurique et le sulfate de baryte est pesé. Il suffit de chauffer le tube scellé à 200° pendant cinq heures.

Dosage de l'azote total de l'urine. — Le dosage de l'azote total est

tout aussi important que celui de l'urée dans les recherches scientifiques. Nous avons déjà vu que l'azote de l'urée ne représente souvent que 87 pour 100 de l'azote total. Cette détermination ne peut pas être effectuée au moyen de procédés rapides, comme ceux décrits pour l'urée.

1° On évapore un volume connu d'urine (5 à 10 centimètres cubes) avec du gypse, de l'acide oxalique et du sucre, ou aussi de l'acide oxalique seulement. Le résidu sert au dosage de l'azote sous forme d'ammoniaque par la méthode bien connue de Will et Varrentrap, fondée sur l'emploi de la chaux sodée.

2° Dans une nacelle en platine suffisamment grande et contenant de l'oxyde de cuivre en poudre grossière on introduit 5 à 8 centimètres cubes d'urine. La nacelle est immédiatement poussée dans la partie postérieure ouverte d'un tube à combustion garni avec de l'oxyde de cuivre et un rouleau de toile en cuivre décapé. Derrière la nacelle on pousse encore un rouleau de toile de cuivre fortement oxydé et on bouche avec un bouchon en caoutchouc muni d'un tube en verre ouvert, mis en communication par un tube en caoutchouc avec un appareil producteur d'acide carbonique.

L'extrémité antérieure du tube à combustion est infléchie fortement vers le bas, afin que l'eau condensée ne puisse recouler dans les parties chaudes ; elle communique avec l'appareil récepteur de l'azote décrit au tome IV.

L'opération est conduite, comme tous les dosages d'azote, par la méthode volumétrique de Dumas.

La partie où se trouve la nacelle doit être chauffée lentement par conductibilité dans un courant lent d'acide carbonique pur jusqu'à dessiccation complète.

3° On utilise la réaction de Kjeldahl pour oxyder les matières azotées et convertir leur azote en ammoniaque.

5 centimètres cubes d'urine sont additionnés de 20 centimètres cubes d'acide sulfurique concentré contenant de l'acide anhydre et que l'on prépare en dissolvant 200 grammes d'anhydride phosphorique dans 1 kilogramme d'acide sulfurique monohydraté.

Le mélange est maintenu à l'ébullition jusqu'à ce que le liquide soit devenu limpide et jaune clair. Il est inutile de faire intervenir le permanganate de potasse pour achever l'oxydation. On ajoute après refroidissement 100 centimètres cubes d'une solution d'hydrate de soude (1 partie $NaOH$ pour 3 parties d'eau) et on distille l'ammoniaque en la recueillant dans l'acide sulfurique étendu.

Cette manière de procéder peut également servir au dosage de l'azote total du lait.

La comparaison du procédé Will et Varrentrap avec celui de Kjeldahl décrit plus haut a donné pour 1000 d'urine :

	Kjeldahl.	Will et Varrentrap, évaporation avec gypse, acide oxalique et sucre.
Azote	13,2	13,35
	16,66	16,51

Henninger procède comme il suit :

On évapore 20 ou 10 centimètres cubes d'urine additionnés de 5 centimètres cubes d'acide sulfurique monohydraté dans un petit ballon et l'on chauffe vers 300° jusqu'à ce que le liquide ait pris une couleur jaune ambré. L'intervention subséquente du permanganate de potasse n'est pas indispensable, même avec des urines albumineuses ou contenant du sucre.

Le résidu est transvasé dans un ballon de 50 centimètres cubes, que l'on achève de remplir avec précaution avec de l'eau et de la lessive de soude caustique. 10 centimètres cubes de cette solution alcaline correspondant à 4 ou 2 centimètres cubes d'urine sont traités par l'hypobromite de soude. On mesure le volume de l'azote dégagé.

Recherche et dosage de l'urée dans le sang. — 1° *Méthode de M. P. Picard, modifiée par Gscheidlen.* — Le sang est versé dans de l'eau bouillante additionnée d'un peu d'acide sulfurique dilué; on ajoute au mélange encore un peu d'acide sulfurique pour achever la coagulation, qui doit se faire rapidement.

Il convient de n'employer ni trop ni trop peu d'acide. Le liquide filtré qui occupe un volume 3 à 4 fois plus grand que celui du sang employé est évaporé à moitié, puis neutralisé exactement par de l'eau de baryte et évaporé à consistance sirupeuse; on ajoute de l'alcool absolu qui produit un trouble laiteux, en grande partie dû à des sels minéraux. On filtre et on évapore; le résidu est dissous dans l'eau.

A la solution jaune ainsi formée on ajoute goutte à goutte du nitrate mercurique, tant qu'il se forme un précipité; on filtre; la liqueur filtrée est légèrement alcalinisée par de l'eau de baryte ou par du carbonate de soude et additionnée à nouveau de nitrate mercurique, jusqu'à ce qu'une goutte du liquide prélevée avec une baguette donne une coloration jaune persistante avec le carbonate de soude.

Le second précipité qui renferme toute l'urée est lavé, mis en suspension dans l'eau et décomposé par l'hydrogène sulfuré; on filtre, on concentre, puis on ajoute à froid de l'acide azotique concentré pour précipiter l'urée sous forme de nitrate cristallisé.

Comme contrôle, on a ajouté $0^{gr},084$ d'urée à 59 centimètres cubes

de sang et l'on a retrouvé $0^{gr},079$, défalcation faite de l'urée préexistant dans le sang.

Ce procédé donne de bons résultats, bien qu'il soit délicat; le succès dépend surtout de deux conditions : 1° les matières albuminoïdes doivent être entièrement éliminées; 2° il faut éviter avec soin l'emploi d'un excès de nitrate mercurique.

2° *Méthode de M. Gréhant.* — Ce savant emploie aussi l'extrait alcoolique du sang et y dose l'urée par l'intermédiaire du réactif de Millon, qui fournit 2 volumes d'acide carbonique et 2 volumes d'azote par décomposition de 1 molécule d'urée. Le sang est, après pesée, additionné de 3 fois son volume d'alcool à 90 pour 100. Le mélange est abandonné à lui-même pendant vingt-quatre heures. On exprime le coagulum au moyen d'une petite presse. Le résidu est de nouveau délayé dans l'alcool et exprimé. Les extraits alcooliques sont évaporés; le résidu est redissous dans l'eau et la solution est aspirée dans un récipient tubulaire correspondant à une pompe à mercure, récipient dans lequel on a préalablement fait le vide. On y ajoute le liquide provenant de la dissolution de 1 gramme de mercure dans 10 centimètres cubes d'acide azotique pur. Il convient de n'introduire le réactif que par petites portions à la fois.

D'après M. Gréhant, la réaction a lieu d'après l'équation

$$\mathrm{CH^4Az^2O} + \mathrm{AzO^2H} + \mathrm{AzO^3H} = \mathrm{CO^2} + \mathrm{Az^2} + \mathrm{AzO^3AzH^4} + \mathrm{H^2O}.$$

1 centimètre cube d'acide carbonique (à 0° et à 760 millimètres de pression) équivaut à $2^{mgr},683$ d'urée.

3° *Deuxième méthode de P. Picard.* — Picard a encore proposé le procédé suivant : On ajoute au sang son poids de sulfate de soude et l'on fait bouillir pendant quelque temps; puis, après refroidissement, on remplace l'eau évaporée en ramenant le poids du mélange à ce qu'il était au début et on filtre. Un poids connu du liquide (50 grammes environ) est bouilli dans un petit ballon avec 20 centimètres cubes d'acide chlorhydrique pur, jusqu'à élimination des gaz permanents. Au moyen d'un entonnoir à robinet on introduit 20 centimètres cubes de réactif de Millon et on chauffe à l'ébullition pendant 8 à 10 minutes. L'acide carbonique dégagé est dirigé dans de l'eau de baryte.

Le carbonate de baryte est ensuite décomposé par l'acide chlorhydrique et l'acide carbonique est recueilli au moyen d'une pompe à mercure.

4° *Méthode Boymond et Neubauer.* — Cette méthode, proposée par Neubauer en 1855, a été reprise par Boymond; elle utilise comme précédente le réactif de Millon obtenu en dissolvant 25 grammes de

mercure dans 170 grammes d'acide azotique pur et concentré et en étendant la solution de son volume d'eau; seulement, au lieu de mesurer l'acide carbonique dégagé, on détermine par pesée la perte éprouvée par le mélange, en employant un appareil analogue à celui qui sert à doser par différence l'acide carbonique des carbonates; 60 grammes d'urée donnent théoriquement 72 grammes de perte.

5° *Méthode Bunsen.* — Le sang défibriné est précipité par l'alcool. Après quelques heures on filtre et on lave à l'alcool; les solutions alcooliques sont distillées. Le résidu est épuisé par l'alcool absolu; on filtre; on évapore; on redissout dans l'eau; on précipite le liquide trouble par un peu de sous-acétate de plomb; on filtre; on élimine le plomb par le sulfhydrate d'ammoniaque; on filtre et on dose d'après Bunsen en chauffant pendant quelques heures à 180-122° en tubes scellés.

6° *Méthode Schröder.* — L'extrait alcoolique du sang est dissous dans l'eau et la solution est précipitée par le nitrate mercurique, en liqueur neutre. Le précipité est décomposé par l'hydrogène sulfuré. Après filtration, on chasse l'excès d'hydrogène sulfuré par un courant d'air; on ajoute de l'eau de baryte, dont on sépare l'excès par un courant d'acide carbonique; on filtre, on évapore à une température inférieure à 70°. Le résidu est dissous dans l'eau, et dans la solution on dose l'urée par la méthode Bunsen, en chauffant en tube scellé avec du chlorure de baryum ammoniacal. L'acide carbonique du carbonate de baryte est mis en liberté au moyen de l'acide citrique, dans le récipient vide d'une pompe à mercure.

Si l'on veut retirer l'urée en nature, il est nécessaire de séparer l'azotate de baryte contenu dans le liquide; à cet effet, après évaporation à température modérée (au-dessous de 70°), au lieu de dissoudre dans l'eau, on traite par l'alcool absolu et on ajoute à la solution 3 fois son volume d'éther acétique; on filtre, on évapore et on recommence le traitement deux ou trois fois. Si le liquide évaporé ne fournit pas encore de cristaux d'urée, on ajoute au résidu de l'évaporation quelques gouttes d'acide nitrique pour former du nitrate d'urée.

7° *Méthode Haycraft.* — On met dans un dialyseur 80 à 100 centimètres cubes de sang défibriné, de manière à former une couche de 3 millimètres et on laisse diffuser contre 100 centimètres cubes d'alcool. Au bout de quelque temps le liquide contenu dans l'intérieur du dialyseur est pris en une masse solide, qu'on enlève pour la broyer et la réduire en bouillie avec l'eau de lavage de la membrane. La bouillie est soumise à une nouvelle dialyse contre de l'alcool. Si l'on veut recommencer une troisième fois, on chasse par évaporation à une douce chaleur l'alcool diffusé de l'extérieur à l'intérieur; on étend d'eau en quan-

tité suffisante et on remet en dialyse vis-à-vis de nouvel alcool. Les solutions alcooliques sont évaporées; le résidu est repris par un peu d'alcool; on filtre et on évapore à nouveau; on lave le résidu à l'éther de pétrole; le résidu est dissous dans l'éther acétique. C'est au moyen de cette solution, ou plutôt du résidu qu'elle laisse après évaporation, que l'on dose l'urée, soit par la méthode Bunsen, soit par la méthode Hüffner.

On peut aussi ajouter de l'acide oxalique aux liqueurs alcooliques provenant de la diffusion, évaporer à température peu élevée, reprendre le résidu par l'éther de pétrole, dissoudre la partie insoluble dans l'eau et évaporer avec du carbonate de chaux.

Le résidu est épuisé par l'alcool absolu; on filtre et on évapore. Le nouveau résidu est employé à doser l'urée par la méthode Bunsen.

Recherche qualitative de l'urée. — 1° *Réactif Musculus.* — Musculus se sert comme réactif de l'urée du ferment figuré qui convertit l'urée en carbonate d'ammoniaque et qui se développe dans toutes les urines qui subissent la fermentation ammoniacale.

On filtre de l'urine putréfiée sur un filtre en papier, que l'on sèche après lavage à une douce chaleur; le papier du filtre chargé de *Micrococcus ureæ* est trempé dans une solution de curcuma, séché de nouveau à 40° et conservé dans des flacons bien bouchés. En mouillant une bandelette de ce papier avec de l'urine ou une solution d'urée (neutres ou très peu acides), on voit en peu de temps se produire la coloration brune due à l'action des alcalis sur le curcuma.

Cette réaction réussit encore avec une solution d'urée au dix-millième. Les diverses substances azotées contenues dans l'urine ou dans les liquides organiques autres que l'urée ne produisent pas d'effet.

2° Hugo Schiff a indiqué le réactif suivant : Un très petit cristal d'urée de la grosseur d'une tête d'épingle mouillé avec une goutte d'une solution aqueuse concentrée de furfurol donne, après addition d'une goutte d'acide chlorhydrique (D = 1,10), une succession assez rapide de couleurs (jaune, vert, bleu, violet) : au bout de quelques minutes (8 à 10) le liquide prend une belle coloration pourpre-violacé assez intense pour rester encore sensible après une dilution à 50 ou 80 volumes.

Quelques gouttes d'une solution d'urée à 1 pour 100 avec un 1 demi-centimètre cube de solution de furfurol et 3 gouttes d'acide chlorhydrique donnent après 5 minutes une coloration intense. Au bout de quelque temps, il se sépare une masse amorphe, noire, semblable à du noir de fumée. L'urine donne la même coloration violette, mais mélangée à du jaune.

L'acétamide, la benzamide, l'oxamide, la sulfo-urée, la taurine, la créatine, l'acide urique, l'alloxane, l'acide oxalurique, l'acide paraba-

nique, le glycocolle, ne donnent rien avec le furfurol chlorhydrique. L'allantoïne, au contraire, se comporte comme l'urée.

L'urée peut être isolée par l'acide oxalique mieux que par l'acide nitrique, en procédant comme il suit : L'extrait alcoolique du sang ou de tout autre produit (organes) est évaporé et repris par une petite quantité d'alcool. A la solution filtrée on ajoute une solution éthérée d'acide oxalique. L'oxalate d'urée étant relativement très peu soluble dans l'alcool amylique, on peut utiliser ce fait, en opérant de la façon suivante : Le résidu provenant de l'évaporation de l'extrait alcoolique est épuisé à chaud par l'alcool amylique; on filtre ou on décante. La solution amylique est précipitée par une solution saturée à froid d'acide oxalique dans l'alcool amylique. Si les cristaux qui se séparent sont trop petits pour se prêter à un examen microscopique, il suffit de les chauffer avec leur eau mère amylique jusqu'à dissolution, et de laisser refroidir; l'oxalate d'urée se sépare alors en cristaux plus volumineux et plus nets.

On peut aussi ajouter de l'acide oxalique solide à la solution amylique d'urée, chauffer jusqu'à dissolution et laisser refroidir; dans ce cas il faut éviter l'emploi d'un excès d'acide oxalique qui se séparerait en même temps que l'oxalate d'urée. Ou bien on précipite la solution amylique d'urée par une solution d'acide oxalique dans l'éther anhydre; les cristaux obtenus ainsi sont généralement très petits.

DES CONDITIONS DIVERSES QUI INFLUENT SUR LA PRODUCTION ET L'EXCRÉTION DE L'URÉE.

Influence d'une élévation de température du corps. — Les observations de Bartels et Naunyn, et surtout celles de Schleich, avaient fait assez généralement admettre qu'une élévation artificielle de la température du corps provoque une production et une excrétion plus forte d'urée; et l'on expliquait par l'élévation de température l'influence exercée dans ce sens par l'état fébrile.

Les observations de Kaupp et de Senator sont contraires à cette manière de voir.

Koch a fait sur lui-même des observations semblant indiquer qu'une élévation momentanée de température du corps humain, provoquée par des moyens artificiels, n'exerce pas une action très marquée sur la production et l'excrétion de l'urée.

L'élévation de température était développée par des bains chauds pris une fois par jour, pendant une heure, bains dont on élevait rapidement la température à 39-40°, celle du corps atteignait 38° à 39°,6 et restait

pendant 3/4 d'heure à 1°,5 au-dessus de la température normale.

L'excrétion normale moyenne d'urée par jour a été trouvée égale à 35gr,7 (30gr,85 à 38gr,6) pour une période de quatorze jours avant l'expérience.

Pour les cinq jours correspondants aux bains chauds on a trouvé : 32,95 ; 35,93 ; 34,23 ; 31,74 ; 34,70.

La moyenne est donc plutôt inférieure que supérieure à la normale.

Des essais faits avec des lapins placés dans une étuve, et dont la température avait été élevée de 2°,4 à 5°,5 au-dessus de la température normale, conduisent au même résultat :

Excrétion normale moyenne en vingt-quatre heures, pour une période de vingt et un jours, 2gr,31 (1gr,93 à 3gr,31) d'urée ;

Excrétion pendant les jours d'expérience : 2gr,25 ; 1gr,89 ; 2gr,28 ; 1gr,58 d'urée.

L'excrétion de l'acide phosphorique, celle du chlore (chlorures), ainsi que celle de l'acide sulfurique (sulfates et éthers sulfuriques acides), ne sont pas non plus sensiblement modifiées d'après Koch ; il semble donc que sous l'influence d'une élévation artificielle de température les phénomènes chimiques dont l'organisme est le siège ne sont guère plus actifs qu'à l'état normal.

Influence de la nourriture. — Une des conditions dont l'influence se fait le plus nettement sentir sur la production de l'urée est certainement l'alimentation et la nature de l'alimentation. Nous citerons, pour en donner la preuve, les résultats obtenus par divers expérimentateurs.

Oppenheim s'est soumis pendant un temps suffisant à un régime très régulier, composé par jour de 500 grammes de viande, 400 grammes de pain, 40 grammes de beurre, 950 grammes de lait, 500 centimètres cubes d'eau, administrés en trois repas, pris à sept heures du matin, à une heure de l'après-midi et à sept heures du soir. Il s'est également imposé une grande régularité dans la locomotion, les heures et la durée du sommeil, les heures de défécation, etc. L'équilibre nutritif a été considéré comme établi lorsque la dose d'azote excrétée par les urines et les matières fécales était égale à celle ingérée sous forme d'aliments.

Au bout de quatre jours de ce régime, la dose d'urée s'est maintenue très constante. Ainsi en sept jours consécutifs on a trouvé :

Urée : 34gr,1 ; 34gr,9 ; 34gr,8 ; 34gr,1 ; 34gr,3 ; 35gr,4 ; 34gr,7 en vingt-quatre heures (moyenne 34gr,6 = 17gr,3 azote).

Les matières fécales contenaient 1gr,1 d'azote. Azote total excrété 17gr,3 ; azote des aliments 18gr,9[1].

1. L'égalité absolue n'est pas possible, car il faut aussi tenir compte d'une faible exhalation

La marche de l'excrétion de l'urée se révèle comme dépendante de l'ingestion d'aliments azotés; le maximum de l'excrétion a lieu quelques heures après l'alimentation azotée.

Ainsi, dans un jour pour lequel la moyenne par heure était de $1^{gr},45$, $\frac{34^{gr},8}{24}$, il a été excrété dans les quatre premières heures qui suivaient le repas de l'après-midi $0^{gr},24$ d'urée de plus que la moyenne, par heure. Dans les quatre heures suivantes l'augmentation par heure a été de $0^{gr},54$. Pendant la nuit, la moyenne par heure est de $0^{gr},17$ plus faible que la moyenne générale; vers le matin la dose d'urée excrétée par heure est de $0^{gr},36$, plus petite que la moyenne générale.

Ces constatations faites, on a renversé l'ordre des repas, en reportant au soir le repas le plus important. La moyenne horaire générale étant de $1^{gr},42$ d'urée, on a trouvé que dans les huit premières heures de l'après-midi l'excrétion était de $0^{gr},037$ plus petite, par heure, que la moyenne horaire générale. Dans les heures de nuit qui suivent le repas principal, la dose horaire dépasse de $0^{gr},13$ la moyenne horaire générale. Cependant on constate que la nuit l'augmentation est plus faible que le jour. Cet effet, d'après Oppenheim, ne doit pas être attribué au sommeil, car dans une nuit de veille le résultat a été le même.

En résumé, on a observé que la dose d'urée augmentait graduellement jusqu'à la septième heure après le repas.

L'intercalation d'un jour de jeûne a fait baisser l'urée de 10 à 11 grammes.

L'ingestion d'une plus forte proportion d'eau (4 litres en plus pour vingt-quatre heures) a amené une augmentation du volume de l'urine (de 3 litres) et du poids de l'urée excrétée (de 5 grammes). Les deux premiers litres d'eau ingérés en plus, après le repas, augmentent seuls l'urée. Les deux autres pris plus tard agissent sur le volume de l'urine, mais n'empêchent pas la chute de l'urée.

Les deux jours suivants (retour au régime normal) compensent par une diminution de 5 grammes l'exagération précédente. L'ingestion de l'eau ne paraît donc pas provoquer une destruction plus grande des matériaux de l'organisme, mais elle favorise par un effet purement physique l'élimination de l'urée ou des générateurs de l'urée retenus en provision dans les tissus.

Les expériences suivantes de Falk établissent nettement l'influence

d'azote par les poumons, de l'azote contenu dans la sueur et dans la desquamation épidermique.

de la viande sur l'excrétion de l'urée :

	Chiens. I.	Chiens. II.
Poids du corps de l'animal en grammes. .	19300	19000
Ration de viande de vache.	1000	1000
Teneur en azote de la viande.	31,62	31,62
Urée sécrétée	84,24	84,55
Urée sécrétée correspondant à la viande ingérée [1].	45,75	44,65
Teneur en azote de l'urée correspondant à la viande, exprimée en centièmes de l'azote de l'aliment.	67,52	65,88
Durée de l'élimination.	24 heures	24 heures

Ces nombres montrent nettement qu'une grande partie de l'azote alimentaire est excrétée en vingt-quatre heures sous forme d'urée.

Chez des animaux soumis à un jeûne absolu l'excrétion de l'urée est notablement plus faible qu'avec une nourriture azotée normale, mais elle se poursuit néanmoins jusqu'à la mort. Une chienne de $8^{kg},880$ excrétait en moyenne par kilogramme et en vingt-quatre heures $1^{gr},466$ d'urée.

Paul Bert a expérimenté sur lui-même l'influence d'une alimentation azotée sur l'excrétion de l'urée :

Avec une alimentation quotidienne composée de 260 grammes de viande maigre, 200 grammes de pain, 300 grammes de riz ou de purée de pommes de terre, 700 à 750 grammes eau et vin, l'excrétion moyenne d'urée en vingt-quatre heures était de $19^{gr},9$ ($18^{gr},75$ à $21^{gr},8$).

En élevant la ration de viande à 500 grammes, l'urée augmentait de 7 grammes, environ 3 grammes pour 100 de viande, c'est-à-dire d'une dose qui représente moins de la moitié de l'azote alimentaire.

La suppression de la viande, avec augmentation de la nourriture végétale, fit tomber l'urée de $18^{gr},5$ à $13^{gr},55$, c'est-à-dire encore de 3 grammes pour 100 de viande.

En reprenant le régime animal du début l'urée augmenta, mais non proportionnellement à la dose de viande ($16^{gr},67$ pour 80 grammes de viande ; $22^{gr},4$ d'urée avec 450 grammes de viande).

Dans ces expériences, le minimum de l'excrétion correspondait à la nuit (minuit à cinq ou six heures du matin) ; à ce moment on constate une augmentation indépendante de l'état de veille, du mouvement corporel et de l'ingestion d'aliments. Entre midi et deux heures, il se p

1. Pour obtenir ce nombre, on retranche de l'urée totale de vingt-quatre heures celle résulte de la moyenne horaire de l'urée excrétée par l'animal à jeun, d'après 3 ou 4 déter nations ; avant le début de l'expérience, les chiens étaient soumis à un jeûne de treize à q torze heures.

duit une hyperexcrétion également indépendante de l'alimentation ; puis survient une diminution suivie d'une hausse provoquée par le repas du soir. Les variations dans l'excrétion de l'urine et de l'urée marchent généralement de front, mais pas toujours.

L'urine foncée est plus riche en urée que l'urine claire. Il n'existe cependant pas de proportionnalité exacte entre la couleur et la richesse en urée.

Panum a tracé la courbe d'excrétion de l'urée chez le chien, en mesurant d'heure en heure la dose d'urée contenue dans l'urine recueillie par l'intermédiaire d'une sonde, pendant vingt-quatre heures, après un seul repas, composé soit de viande seule, soit de viande, de graisse, de pain et d'eau.

1° Viande seule, dégraissée et sans tendons ni aponévroses, 500 grammes. Pendant la première heure l'urée n'augmente pas sensiblement comparativement à la période qui a précédé le repas.

Pendant la deuxième et la troisième heure on constate une marche ascendante rapide. De la fin de la troisième heure jusqu'à la sixième on observe des doses maxima, puis un abaissement progressif. Sept heures ou sept heures et demie après le repas, la moitié de l'azote ingéré se trouve éliminée ; le reste l'est après vingt-quatre heures. Les phénomènes sont les mêmes avec 250 grammes de viande seulement; mais dans ce cas la dose absolue d'urée excrétée est plus faible. Ce résultat démontre que ce ne sont pas les matières albuminoïdes de l'organisme qui subissent la combustion, mais bien les matières digérées dans l'intestin et résorbées.

2° L'addition de graisse exerce une influence marquée sur la marche des phénomènes. La courbe d'excrétion de l'urée monte plus lentement. Avec 500 grammes de viande et 30 grammes de graisse le maximum a été reporté de la sixième à la huitième heure. La moitié de l'urée de vingt-quatre heures se trouve éliminée après 7h,5 à 9 heures.

La quantité d'urée excrétée dans les douze dernières heures est plus forte qu'avec viande seule. En ajoutant 150 grammes de pain de seigle et de l'eau, le maximum d'excrétion est plus rapidement atteint.

Nous citerons encore les expériences de Feder sur l'influence qu'exerce l'alimentation sur l'excrétion de l'urée. Ces expériences ont été faites sur une chienne de 25 kilogrammes que l'on cathétérisait de deux heures en deux heures. L'azote total était dosé par la méthode Will et Varrentrap. On y a joint le dosage de l'acide phosphorique par titrage au moyen du nitrate d'urane, le dosage du soufre par fusion avec de la potasse et du salpêtre, enfin le dosage du chlore par fusion du résidu avec du carbonate de soude et du salpêtre et titrage ultérieur. La nourriture est donnée en une seule fois, au début de la première

heure ; elle se composait pour :

Le n° I de 500 gr. de viande maigre et de 200 cc. d'eau
Le n° II de 1000 — — 200 —
Le n° III de 500 — — 200 —

Le n° I a fourni en vingt-quatre heures 733 centimètres cubes d'urine, avec 17gr,45 d'azote et 1gr,035 de soufre.

Le n° II a fourni en vingt-quatre heures 931 centimètres cubes d'urine avec 34gr,72 d'azote, 4gr,64 d'acide phosphorique et 2gr,077 de soufre.

Le n° III a donné 600 centimètres cubes d'urine, avec 20gr,30 d'azote et 3 grammes d'acide phosphorique.

Les doses d'azote, de soufre et d'acide phosphorique se répartissent ainsi entre les douze périodes de deux heures chacune :

NUMÉROS DES PÉRIODES.	I.		II.			III.	
	AZOTE POUR 100 DE L'AZOTE TOTAL.	SOUFRE.	AZOTE.	SOUFRE.	Ph^2O^5.	AZOTE.	Ph^2O^5.
1	8,1	11,9	7,5	10,6	13,4	8,2	12,0
2	11,8	14,3	11,5	14,2	16,8	12,1	15,0
3	13,6	14,5	12,6	12,5	14,0	14,1	15,7
4	13,3	12,4	13,0	12,8	13,5	13,4	12,0
5	12,3	10,4	12,4	11,2	11,0	12,4	8,7
6	10,5	82	10,2	9,2	9,0	10,3	8,0
7	7,5	5,7	9,8	9,3	7,5	7,15	7,3
8	5,5	4,3	7,6	6,4	5,4	5,3	5,7
9	5,0	4,9	5,2	4,3	4,3	4,8	6,7
10	4,5	4,7	4,1	3,6	3,0	4,2	5,3
11	4,8	5,4	3,2	3,0	1,5	4,1	4,0
12	3,3	3,2	2,0	2,8	0,9	3,8	1,7

Les essais suivants ont été faits en ajoutant de la graisse à la viande :

I. 400 grammes de viande ; 150 grammes de graisse.

Urine en vingt-quatre heures, 514 centimètres cubes avec 16gr,7 azote et 2gr,37 acide phosphorique.

II. 500 grammes de viande; 150 grammes de graisse.

Urine en vingt-quatre heures, 559 centimètres cubes avec 17gr,4 d'azote et 1gr,007 acide phosphorique.

III. 500 grammes de viande; 200 grammes de graisse.

Urine en vingt-quatre heures, 624 centimètres cubes avec 16gr,2 d'azote et 2gr,24 d'acide phosphorique.

Répartition dans les douze périodes de deux heures chacune des principes dosés :

NUMÉROS DES PÉRIODES.	I.		II.		III.	
	AZOTE POUR 100 DE L'AZOTE EXCRÉTÉ.	Ph^2O^5.	AZOTE.	SOUFRE.	AZOTE.	Ph^2O^5.
1	10,8	13,5	9,4	12,1	8,6	8,9
2	10,7	12,7	11,7	11,8	9,5	15,2
3	10,5	10,1	11,2	9,1	10,7	12,5
4	9,7	9,3	10,7	8,2	10,1	9,8
5	9,8	8,0	9,9	8,1	10,2	8,9
6	9,9	8,9	9,6	8,7	9,9	7,6
7	9,2	8,0	9,0	9,1	9,7	8,5
8	8,1	7,2	7,6	8,7	9,4	5,8
9	6,8	7,2	6,9	9,2	7,5	7,6
10	5,0	6,3	5,0	5,3	5,7	8,9
11	4,4	5,1	4,6	4,9	4,7	4,5
12	4,8	3,8	4,2	4,6	4,0	1,8

En traduisant ces résultats et ceux du précédent tableau par des graphiques, on voit facilement que la forme des courbes avec nourriture graisseuse est bien distincte de celle des courbes à nourriture maigre. Dans le premier cas (graisse) le maximum pour l'azote ne s'éloigne pas beaucoup de la valeur initiale et se trouve atteint dès la seconde période. A partir de là la courbe descend lentement et progressivement. Il est à remarquer de plus que la quantité absolue d'urée ou d'azote éliminée en vingt-quatre heures est moins forte avec graisse que sans graisse.

En résumé, on peut conclure de tout cela qu'avec une nourriture animale ou mixte suffisante l'azote excrété, en grande partie sous forme d'urée, provient directement des aliments digérés, et est, à peu de chose près, égal à l'azote ingéré. Au contraire, avec une alimentation insuffisante il s'excrète plus d'azote qu'il n'en arrive. Ce sont alors les organes et les tissus qui s'appauvrissent en fournissant les principes nécessaires. Lorsqu'on passe du régime de diète au régime d'équilibre, celui-ci ne s'établit pas immédiatement : l'azote excrété reste pendant quelque temps inférieur à l'azote ingéré, jusqu'à ce que les tissus aient retrouvé leur état d'intégrité.

Les matières albuminoïdes de la nourriture animale étant transformées dans l'organisme en urée, par voie de combustion, on a voulu se rendre compte d'une manière plus approchée du mécanisme de cette transformation.

On peut supposer, par exemple, que les matières albuminoïdes sont d'abord dédoublées par voie d'hydratation en composés amidés plus

simples. Ce genre de dédoublement est fréquent dans l'organisme vivant. Les acides amidés subiraient ensuite la combustion intraorganique, en utilisant une partie de l'oxygène du sang et se changeraient en urée.

Cette théorie, assez séduisante, doit acquérir certaines probabilités si l'on établit expérimentalement la conversion des acides amidés en urée pendant leur passage à travers l'organisme animal.

Schultzen et Nencki ont dirigé des expériences dans cette voie, en faisant usage d'animaux (chiens) chez lesquels la dose d'urée excrétée en vingt-quatre heures est rendue à peu près constante par une alimentation appropriée et bien réglée.

Ainsi un chien de 7 à 8 kilogrammes, nourri pendant cinq à six jours avec 100 centimètres cubes de lait, 100 centimètres cubes d'eau et 50 grammes de pain, excrète par jour 4 à 6 grammes d'urée, et cette dose peut être maintenue constante durant dix à douze jours. En ajoutant à la nourriture ainsi établie une quantité suffisante de l'un des acides amidés que l'on veut expérimenter, on devra observer une augmentation notable dans la dose d'urée excrétée, si le produit employé est convertissable en ce corps ; dans le cas contraire la dose d'urée ne sera pas modifiée.

L'acétamide ingérée pendant deux jours à la dose de 15 grammes a donné un résultat tout à fait négatif au point de vue de la production d'urée. La dose moyenne pour vingt-quatre heures n'a pas été modifiée: tout au plus s'est-il établi quelques irrégularités quotidiennes, par suite de l'action diurétique de l'acétamide qui provoque à un certain moment une excrétion plus forte d'urine et d'urée, excrétion compensée les jours suivants par une diminution équivalente.

On a du reste pu démontrer que l'acétamide passe intacte dans les urines.

Il n'en est plus de même avec le glycocolle ou acide amidoacétique, comme le montre le tableau suivant :

	Urine en 24 heures.	Urée en 24 heures.	Ammoniaque en 24 heures.	Nourriture.
1er jour	360	3,960	0,2034	0,0 glycocolle
2e —	302	5,768	0,2730	15,0 —
3e —	250	7,187	0,1977	15,0 —
4e —	345	9,470	0,3705	0,0 —
5e —	265	3,810	0,2433	0,0 —
6e —	332	3,780	0,2626	0,0 —

Ainsi pendant les quatre jours sans glycocolle la dose moyenne d'urée en vingt-quatre heures était de 3gr,8. Dans les deux jours qui suivirent l'administration du glycocolle, il y eut 9 grammes d'urée excrétée en plus, c'est-à-dire à peu de chose près autant que l'urée correspondante au glycocolle.

Le dosage de l'azote total ayant de plus donné des nombres très rap-

prochés de ceux de l'azote appartenant à l'urée, on est fondé à admettre que le glycocolle a été presque entièrement ou entièrement converti en urée pendant son passage à travers l'organisme.

La leucine a fourni des résultats du même ordre. L'ingestion de 40 grammes de leucine en deux jours (10 + 30 grammes) a produit en tout un excédent de 6 à 7 grammes d'urée :

	Leucine administrée.	Urée en 24 heures.	Ammoniaque en 24 heures.
1er jour	0,0	4,979	0,2387
2e —	10,0	5,045	0,2423
3e —	30,0	6.660	0,2208
4e —	0,0	9,098	0,4678
5e —	0,0	4,380	0,2611
6e —	0,0	3,936	

Cependant la totalité de l'azote de la leucine n'a pas été retrouvée à l'état d'urée[1].

La tyrosine n'a pas donné de résultats très concluants, bien que l'augmentation de la dose d'urée excrétée soit sensible :

	Tyrosine ingérée.	Urée en 24 heures.
1er jour	0,0	5,49
2e —	0,0	5,64
3e —	20,0	5,41
4e —	20.0	7,36
5e —	0,0	6,69
6e —	0,0	6,18
7e —	0,0	5,18

Il est probable d'après cela que la tyrosine que l'on ne retrouve pas en proportions notables dans les matières fécales est résorbée dans l'intestin, mais qu'elle ne subit dans l'organisme qu'une destruction lente et incomplète.

Les dosages d'urée de Schultzen et Nencki avaient été effectués par la méthode Bunsen; l'expérience ayant appris depuis que la taurine et l'acide amidobenzoïque sont transformés dans l'organisme en acides uramidés qui se comportent dans la réaction du chlorure de baryum ammoniacal à 220° comme l'urée, en donnant 1 molécule d'acide carbonique pour 1 molécule d'acide uramidé, Salkowski a cru devoir reprendre la question[2].

1. Dreidschneider n'a trouvé qu'une faible augmentation de l'urée après administration de leucine.

2. L'urée en s'hydratant fournit $CO^2 + 2AzH^3$; les acides uramidés ne donnent que $CO^2 + AzH^3$; la seconde moitié de l'azote se retrouve à l'état d'acide amidé.

Avec l'urée les conditions de neutralité chimique ne sont pas modifiées, puisque CO^2 équivaut à $2AzH^3$.

Les acides uramidés, au contraire, peuvent présenter deux cas :

1° Lorsque l'acide amidé résultant de l'action chimique ne neutralise pas d'alcali, comme

Ses expériences, fondées en partie sur les méthodes Bunsen, modifiées

cela arrive avec l'acide hydantoïque, l'alcali combiné à l'acide uramidé devient libre et l'on a pour CO^2 (2 équivalents), AzH^3 (1 équivalent) + alcali (1 équivalent). La neutralité chimique n'est pas modifiée :

$$CH^2 \begin{cases} AzH.CO.AzH^2 \\ CO^2Na \end{cases} + BaCl^2 + 2NaOH + H^2O$$

Hydantoate de sodium.

$$= CH^2.AzH^2 \begin{cases} \\ CO^2H \end{cases} + CO^3Ba + 2ClNa + AzH^3 + NaOH;$$

Glycocolle.

2° Avec les anhydrides des acides uramidés la saturation diminue de 1 équivalent de base. En effet,

$$\begin{matrix} CH^2.AzH\,CO.AzH \\ | \\ CO \end{matrix} + BaCl^2 + 2NaOH + H^2O = \begin{matrix} CH.AzH^2 \\ | \\ CO^2H \end{matrix} + CO^3Ba + 2ClNa + AzH^3.$$

Il en est de même pour les acides uramidés dont le dérivé amidé possède des caractères acides et peut saturer 1 équivalent de base. Ainsi,

$$\begin{matrix} C^6H^4.AzH.CO.AzH^2 \\ | \\ CO^2Na \end{matrix} + BaCl^2 + 2NaOH = \begin{matrix} C^6H^4.AzH^2 \\ | \\ CO^2Na \end{matrix} + CO^3Ba + 2ClNa + AzH^3.$$

Uramidobenzoate de soude. Amidobenzoate de soude.

Les rapports d'alcalinité du mélange, avant et après la réaction de Bunsen, permettent, d'après ce qui précède, de décider si l'on se trouve en présence d'acide uramidobenzoïque ou d'un anhydride uramidé, ou si l'on a affaire à un acide uramidé du genre de l'acide hydantoïque.

Pour décider ces questions, Salkowski remplace le mélange de chlorure de baryum et d'ammoniaque caustique par un mélange de chlorure de baryum et de soude caustique.

A 1 litre d'une solution saturée à froid de chlorure de baryum on ajoute 15 à 20 centimètres cubes de lessive de soude caustique d'une densité de 1,54.

Pour l'expérience, on mélange 50 centimètres cubes de l'urine à examiner et 50 centimètres cubes de la solution précédente. Après quelques minutes on filtre sur un filtre sec. Sur 15 centimètres cubes du liquide filtré on détermine le degré d'alcalinité, au moyen d'une solution décinormale d'acide sulfurique, en employant l'acide rosolique comme indicateur. Si dans cet essai on emploie moins de 8 centimètres cubes d'acide normal, on fait un nouveau mélange en ajoutant la dose convenable et calculée d'après l'essai précédent de soude caustique. Deux tubes semblables à ceux employés dans la méthode Bunsen reçoivent chacun 4 grammes de chlorure de baryum et 15 centimètres cubes du liquide filtré. Les tubes, qui ne doivent pas être tout à fait à moitié pleins, sont fermés et chauffés à 200-220° pendant quatre heures et demie. Le contenu de l'un des tubes, séparé par filtration et lavage rapide du carbonate de baryte, sert à mesurer l'alcalinité au moyen d'une solution quartinormale d'acide sulfurique.

Le contenu du second tube neutralisé par l'acide chlorhydrique est concentré et sert à la détermination de l'ammoniaque, que l'on déplace au moyen de magnésie et que l'on titre ensuite après l'avoir condensée dans un volume connu d'acide sulfurique normal.

Cette méthode expérimentale appliquée à l'urée,

$$CO \begin{cases} AzH^2 \\ AzH^2 \end{cases} + BaCl^2 + 2NaOH = CO^3Ba + 2ClNa + 2AzH^3,$$

donne de bons résultats, tant pour le rapport de $CO^2 : 2AzH^3$ que pour l'alcalinité, qui reste constante.

Avec l'acide hydantoïque les résultats s'éloignent davantage de la théorie. L'alcalinité après est plus petite que celle avant ; l'acide carbonique est trouvé trop fort.

L'uramido-iséthionate de potasse, l'acide uramidobenzoïque, la méthylhydantoïne ont fourni des résultats très voisins des exigences de la théorie.

En présence des acides amidés et uramidés la méthode Liebig n'est pas applicable, car le nitrate de mercure les précipite, mais seulement en partie, de sorte que l'on n'arrive pas ainsi à déterminer tout l'azote de l'urine, sauf pour la taurine.

comme il est dit dans la note, ont confirmé les résultats de Schultzen et Nencki. L'ingestion de glycocolle provoque une augmentation indubitable de l'urée. Ainsi l'urée séparée de l'urine par l'acide azotique, sous forme de nitrate d'urée, et isolée par l'action du carbonate de baryte, puis titrée au moyen de la solution de Liebig (nitrate mercurique), a exigé pendant 5 jours consécutifs :

	Glycocolle ingérée.	Liqueur mercurique.
1er jour	0,00	9,9 cc.
2e —	0,00	9,4
3e —	14,6 gr.	20,2
4e —	0,00	9,6
5e —	0,00	9,4

Le jour à glycocolle, le rapport de l'azote à l'acide carbonique n'est pas $Az^2 : CO^2$; il y a excès d'azote, ce qui semble indiquer qu'une partie du glycocolle a passé dans l'urine, conséquence vérifiée directement. L'excrétion du soufre sous forme d'acide sulfurique (sulfates et éthers sulfuriques acides) se maintenant constante, on peut donc exclure une exagération de destruction des matières protéiques, sous l'influence du sucre de gélatine ingéré.

Dans une deuxième série d'expériences faites sur un chien à jeun, on a trouvé :

Le jour à glycocolle.	32cc,1	de liqueur mercurielle [1]
Les autres jours.	13cc,5 à 15cc,3	— —

Le rapport était $Az^2 : \mathfrak{C}\Theta^2$, c'est-à-dire que tout le glycocolle était converti en urée, sans qu'il y ait à invoquer une destruction plus grande de matières albuminoïdes (la quantité de soufre excrété restant la même).

Chez le lapin, dans l'urine normale, non seulement l'azote de l'ammoniaque et l'acide carbonique séparés par le chlorure de baryum alcalin ne sont pas dans le rapport $Az^2 : \mathfrak{C}\Theta^2$, mais il y a excès d'acide carbonique par rapport à l'azote total; cet acide carbonique provient probablement de composés non azotés. La diminution de l'alcalinité n'est pas constante et ne peut être utilisée.

En administrant du glycocolle à un lapin pendant une période de quatre jours, on a trouvé que pendant cette période l'azote ammoniacal dégagé était notablement supérieur à l'azote ammoniacal des périodes normales; le glycocolle est donc résorbé.

Dans une de ces périodes à glycocolle, on a trouvé le rapport des

1. Pour précipiter l'urée séparée par carbonate de baryte du précipité de nitrate d urée.

volumes $CO^2 : Az = 100 : 88.2$: l'urine additionnée d'acide nitrique se prenait en masse cristalline. L'urine normale du lapin renferme très peu d'urée. On doit donc admettre que le glycocolle a été éliminé à l'état d'urée et non d'acide uramidé (acide hydantoïque). En précipitant l'urine par du sous-acétate de plomb, filtrant, enlevant l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, évaporant à plusieurs reprises après addition d'eau pour chasser l'acide acétique, enfin en faisant bouillir le résidu avec de l'eau et de l'hydrate cuivrique, on a obtenu des cristaux de glycocollate de cuivre.

Schultzen a cherché à se rendre compte du sort de la sarcosine (méthylglycocolle) dans l'organisme, espérant qu'il se formerait ainsi de la méthylurée et que la transformation du glycocolle en urée serait directement établie, sans que l'on puisse arguer d'une destruction plus considérable de matières albuminoïdes occasionnée par l'ingestion du glycocolle.

En administrant à un chien assez de sarcosine pour que l'azote de ce corps fût égal à l'azote de l'urine, il a vu disparaître l'urée et l'acide urique : ces corps se trouvaient remplacés par un produit nouveau, l'acide hydantoïque.

L'urine est entièrement précipitée par le sous-acétate de plomb. Le liquide filtré est agité avec de l'oxyde d'argent. Le chlorure d'argent formé et l'excès d'oxyde d'argent sont séparés par filtration. L'argent dissous est éliminé par l'hydrogène sulfuré ; on évapore à consistance sirupeuse, puis on ajoute de l'acide sulfurique étendu et on agite avec de l'éther. Les extraits éthérés laissent, après évaporation, un sirop incolore contenant deux corps que l'on sépare en neutralisant par ébullition avec du carbonate de baryte. On filtre, on évapore et on traite par l'alcool absolu qui précipite des cristaux blancs d'un sel barytique. La solution alcoolique évaporée fournit de beaux cristaux transparents, dont la composition répond à la formule $C^4H^8Az^2O^3$. Ce corps, chauffé avec de l'hydrate de baryte et de l'eau en tube scellé, se dédouble en ammoniaque, acide carbonique et sarcosine ; sa structure est représentée par la formule $CO \begin{cases} AzH^2 \\ Az \begin{cases} CH^3 \\ CH^2 . CO^2H. \end{cases} \end{cases}$

On peut admettre que la sarcosine rencontre dans l'organisme le groupe carbamique $CO \begin{cases} AzH^2 \\ OH \end{cases}$ et qu'il s'y combine avec perte d'eau :

$$CO \begin{cases} AzH^2 \\ OH \end{cases} + HAz \begin{cases} CH^3 \\ CH^2 . CO^2H \end{cases} = H^2O + CO \begin{cases} AzH^2 \\ Az \begin{cases} CH^3 \\ CH^2 . CO^2H. \end{cases} \end{cases}$$

Le sel de baryte précipité par l'alcool répond à la formule

$$(\mathrm{C}^5\mathrm{H}^7\mathrm{Az}^2\mathrm{S}\mathrm{O}^4)^2\mathrm{Ba}\,.\,\mathrm{H}^2\mathrm{O};$$

l se dédouble sous l'influence de l'hydrate de baryte et de l'eau, en ube scellé, en sulfate de baryte, ammoniaque et sarcosine. Sa structure erait représentée par la formule

$$\mathrm{H}^2\mathrm{Az}\,.\,\mathrm{S}\mathrm{O}^2\,.\,\mathrm{Az}\left\langle\begin{matrix}\mathrm{C}\mathrm{H}^3\\ \mathrm{C}\mathrm{H}^2\,.\,\mathrm{C}\mathrm{O}^2\mathrm{H}\end{matrix}\right.$$

En exagérant les doses de sarcosine on arriverait à faire disparaître oute l'urée de l'urine.

Cet effet peut s'expliquer de deux manières : ou bien l'urée est utilisée à former l'acide méthylhydantoïque en s'unissant à la sarcosine :

$$\begin{matrix}\mathrm{C}\mathrm{H}^2-\mathrm{Az}\mathrm{H}\,.\,\mathrm{C}\mathrm{H}^3+\mathrm{Az}\mathrm{H}^2\,.\,\mathrm{C}\mathrm{O}\,.\,\mathrm{Az}\mathrm{H}^2=\mathrm{Az}\mathrm{H}^3+\mathrm{C}\mathrm{H}^2-\mathrm{Az}(\mathrm{C}\mathrm{H}^3)\,.\,\mathrm{C}\mathrm{O}\,.\,\mathrm{Az}\mathrm{H}^2.\\ |\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad |\\ \mathrm{C}\mathrm{O}^2\mathrm{H}\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad \mathrm{C}\mathrm{O}^2\mathrm{H}\end{matrix}$$

Dans ce cas l'urée doit disparaître.

Ou une destruction plus forte de matières albuminoïdes fournirait le groupement atomique nécessaire. Dans ce dernier cas, l'azote total excrété pendant la période à sarcosine devrait être supérieur à la somme de l'azote de l'urée et de la sarcosine.

Les expériences de Salkowski faites avec un chien pendant trois périodes de trois jours ont donné des résultats un peu différents de ceux de Schultzen :

	Azote de la nourriture (210 gr. pain; 600 cc. lait).	Azote excrété dans Urine.	Mat. fécales.	Somme.
1re période normale	4gr,679	4,056	0,697	4,753
2e — —		4,062	0,697	4,759
3e — addition à la nourriture de 24 gr. de sarcosine.		7,251	1,247	8,498

L'élimination du soufre est restée constante et dans les trois périodes représentée par 2,337, 2,502, 2,587 de sulfate de baryte, ce qui indique que la période à sarcosine ne correspond pas à une destruction plus active de matières albuminoïdes.

Les 3gr,818 d'azote que l'on trouve en plus dans la période à sarcosine correspondent à 24gr,278 de ce corps. Comme l'urée n'a pas diminué, Salkowski pense qu'il n'a pas pu se former de quantités notables d'acide méthylhydantoïque. On retrouve une petite quantité de sarcosine intacte dans l'urine. La dose d'urée est augmentée ; en effet, l'urée isolée dans les deux premières périodes exige 9gr,375 et 9gr,625

de liqueur titrée mercurielle ; dans la troisième période elle exige $16^{gr},275$.

L'urée de la troisième période donne la réaction d'Hofmann (production d'isocyanure ou carbylamine avec le chloroforme en présence de la potasse) ; elle était donc mélangée à de la méthylurée.

Salkowski n'a pas pu confirmer le fait avancé par Schultzen, à savoir que les poules nourries avec de la sarcosine n'excrètent plus d'acide urique.

Dans la période à sarcosine, l'azote total est notablement plus grand que l'azote total des périodes normales. Le rapport entre l'acide carbonique et l'azote ammoniacal trouvé par la méthode Bunsen montre que l'urine renferme un corps azoté qui n'est ni de l'urée, ni un acide uramidé et qui ne peut être que de la sarcosine excrétée sans modification.

Chez le lapin, l'ingestion de la sarcosine augmente l'urée sans provoquer une destruction plus grande des matières albuminoïdes. On n'a pu retrouver ni acide méthylhydantoïque, ni acide sarcosinsulfonique, ni sarcosine intacte.

L'alanine produit également chez le lapin une hyperexcrétion d'urée, en même temps qu'une fraction appréciable d'alanine passe intacte à travers l'organisme. L'augmentation de l'urée peut aller du simple au double, ce qui semble contraire à la théorie cyanique de la formation de l'urée (voir plus loin).

En résumé, des expériences de Salkowski, ainsi que de celles de Schultzen et Nencki, on peut conclure avec certitude que chez les herbivores et chez les carnivores les acides amidés sont, en partie du moins, convertis dans l'organisme à l'état d'urée. On doit admettre qu'il en est de même chez l'homme.

D'après les expériences de Knieriem, l'acide aspartique et l'asparagine sont en grande partie éliminés de l'organisme sous forme d'urée.

Après ingestion d'acide aspartique à une dose correspondant à $3^{gr},4$ d'azote en vingt-quatre heures, $0^{gr},78$ de l'azote ingéré se trouve dans les matières fécales ; le reste, $2^{gr},61$ d'azote, produit une augmentation de $5^{gr},328$ d'urée correspondant à $2^{gr},486$ d'azote.

Après ingestion d'asparagine, $0^{gr},577$ d'azote ingéré se retrouvent dans les matières fécales et $6^{gr},633$ à l'état d'urée ($13^{gr},269$).

Suivant Salkowski, l'acide urique administré à l'intérieur à des chiens augmente l'azote de l'urine de $1^{gr},5$ en vingt-quatre heures. Il est probable qu'il se forme de l'urée aux dépens de l'acide urique.

Chez les poules, comme nous l'avons déjà vu ailleurs, les composés amidés, asparagine, acide aspartique, glycocolle, leucine, provoquent non une hyperexcrétion d'urée, mais une augmentation de la dose d'acide urique.

Acide urique à l'état normal, 0gr,763 en vingt-quatre heures; acide ique après ingestion de 4gr,61 d'asparagine le premier jour, de 4gr,8 lendemain, pendant les trois jours qui ont suivi l'ingestion : 2gr,58, r,273, 1gr,460 ; en tout 5gr,025 d'acide urique en plus que pendant ois jours normaux. 5gr,025 d'acide urique équivalent à 1gr,674 d'azote; s 9 grammes d'asparagine ingérée contiennent 1gr,756 d'azote.

Une poule mise en expérience excrétait par jour à l'état normal 0gr,99 'acide urique contenant 0gr,33 d'azote. Après administration de grammes d'acide aspartique, l'excrétion urique s'est élevée à 1gr,559, oit 0gr,569 de plus qu'à l'état normal.

Une poule mise en expérience excrétait en vingt-quatre heures 1gr,391 'acide urique correspondant à 0gr,563 d'azote. Après ingestion de r,64 + 2gr,135 de glycocolle, elle a excrété en quatre jours 7gr,56 'acide urique, c'est-à-dire 1gr,99 de plus que pendant quatre jours ormaux.

Avec la leucine (2gr,3) l'acide urique excrété en vingt-quatre heures est élevé à 1gr,628, au lieu de 1gr,001.

L'augmentation a donc été de 0gr,627, correspondant à 0gr,209 'azote.

Salk a étudié la composition de l'urine après ingestion d'acide métanidobenzoïque, sous forme de sel de soude :

1gr,5 à 2	grammes	de sel pour	le lapin,
2gr à 10	—	—	le chien,
5	—	—	l'homme.

L'urine est évaporée au bain-marie ; le résidu est épuisé par l'alol; les extraits alcooliques sont évaporés et le résidu est repris par au; on ajoute de l'acide chlorhydrique et on agite avec de l'éther. Les lutions éthérées sont évaporées à consistance sirupeuse. Au bout de à deux jours, il se dépose des masses brunâtres mamelonnées, forres d'un mélange d'acide uramidobenzoïque, d'acide amidobenzoïque d'acide amidohippurique. On sépare le premier acide des deux autres traitant par l'eau acidulée à l'acide chlorhydrique et on purifie par ristallisation et par le noir ; il se présente sous la forme d'une poudre stalline jaunâtre, formée de fines écailles qui ne fondent pas à 220°. ıuffé avec une solution alcaline de chlorure de baryum à 220°, il rnit de l'acide carbonique; la chaux sodée à chaud fournit de l'ani- ; et de l'ammoniaque.

Le rendement en acide uramidobenzoïque ne dépasse pas 20 pour). Le reste de l'acide amidobenzoïque est excrété tel quel ou à at d'acide amidohippurique fusible à 192° et dédoublable, par ébulon avec l'acide chlorhydrique, en glycocolle et acide amidobenzoïque.

Influence des sels ammoniacaux sur la production de l'urée. — Il paraît établi aujourd'hui que certains sels ammoniacaux (carbonate, formiate) peuvent se transformer dans l'organisme en urée, tandis que d'autres (chlorhydrate) sont excrétés en nature. Cette question a donné lieu à d'assez nombreux travaux, qui se contredisent sur certains points.

Knieriem, en se fondant sur des expériences faites sur des chiens et sur lui-même, avait annoncé que le chlorhydrate d'ammoniaque se changeait presque en entier en urée pendant son passage à travers l'organisme.

Voici les expériences sur lesquelles il se fonde :

Un chien fut soumis à un jeûne d'un jour. Il reçut ensuite par jour 100 grammes de pain noir, 100 centimètres cubes de lait et 200 centimètres cubes d'eau. Après quelque temps de ce régime, 4 grammes de sel ammoniac dissous furent ajoutés à la nourriture précédente.

L'excrétion de l'ammoniaque de l'urine n'a pas été sensiblement modifiée. Il n'en fut pas de même de l'urée. Pendant les jours normaux sa valeur moyenne s'élevait à $3^{gr},049$; pendant les jours à injection de sel ammoniac elle atteignait $4^{gr},05$.

Dans d'autres expériences tentées sur sa personne, Knieriem observa qu'avec une nourriture composée de pain, de pommes de terre et d'une dose médiocre de viande, l'urée excrétée en 24 heures était en moyenne de $27^{gr},6$.

Après administration de sel ammoniac, il trouvait de $30^{gr},05$ à $30^{gr},3$ d'urée. L'ammoniaque normale de l'urine en 24 heures était égale à $0^{gr},625$. Après administration de sel ammoniac elle montait à $2^{gr},27$.

Les travaux de Neubauer et Lohrer, ainsi que ceux de Feder et Voit, tendent à établir que, contrairement aux assertions de Knieriem, le sel ammoniac n'est pas modifié dans l'organisme du chien et qu'il est peu à peu entièrement excrété par les urines. D'après Salkowski, chez le lapin, au contraire, le chlorhydrate d'ammoniaque provoquerait une augmentation notable de la dose d'urée. Reste à savoir si ce résultat n'est pas attribuable à une décomposition plus active des matières albuminoïdes effectuée sous l'influence du sel ammoniac.

Salkowski a cherché à résoudre cette dernière question en comparant les rapports du soufre excrété à l'urée. D'après ses expériences, ce rapport ne se maintient pas constant pour le lapin lorsqu'on administre du sel ammoniac. L'urée augmente plus que le soufre. Avec le chien les résultats ne sont pas aussi nets dans ce sens; mais ils sont néanmoins de nature à ne pas permettre d'exclure la transformation partielle du sel ammoniac en urée.

Salkowski a discuté deux hypothèses qui permettent d'expliquer la

production de l'urée aux dépens de l'ammoniaque d'un sel ammoniacal : ou il se forme d'abord du carbonate d'ammoniaque qui subit ultérieurement une déshydratation avec production de carbamide; ou l'ammoniaque rencontre dans l'organisme un groupe cyanique provenant de l'oxydation des matières protéiques, qui s'unit à ce groupe et donne de l'urée.

Dans la première hypothèse, tout l'azote de l'urée provient du sel ammoniacal, et en substituant une amine primaire à l'ammoniaque on doit voir apparaître dans l'urine une urée bisubstituée symétrique :

$$\text{C}\Theta^3(\text{AzH}^3\text{R})^2 - 2\text{H}^2\Theta = \text{C}\Theta\begin{cases}\text{AzHR}\\ \text{AzHR}\end{cases}.$$

Dans le second cas, la moitié seulement de l'azote de l'urée dériverait du sel ammoniacal ingéré, et avec une amine primaire on verrait se former une urée monosubstituée :

$$\text{AzH}^2\text{R} + \text{CAz}\Theta\text{H} = \text{C}\Theta\begin{cases}\text{AzH}^2\\ \text{AzHR}\end{cases}.$$

Cette manière, en apparence élégante, de résoudre la question ne fournit pas en pratique de résultats bien nets : les combustions dans l'organisme amènent la destruction de la majeure partie des radicaux alcooliques engagés dans les amines employées.

Salkowski a cependant constaté avec certitude la présence dans l'urine de petites quantités de méthylurée, après administration d'un sel de méthylamine.

Le même savant a inutilement cherché à résoudre le problème d'une autre manière :

Si l'urée se forme dans l'organisme par déshydratation du carbonate d'ammoniaque, sa proportion doit être indépendante de la destruction des matières albuminoïdes et varier seulement avec la dose du sel ammoniacal administré. Si, au contraire, l'urée prend naissance par transformation moléculaire du cyanate d'ammoniaque, une partie du sel ammoniacal ingéré doit rester sans subir d'altération, dès que la dose d'urée dérivée du sel ammoniacal correspond à la dose d'acide cyanique provenant de la décomposition des matières albuminoïdes.

Les essais tentés dans cette direction n'ont rien donné de concluant.

L'acétate d'ammoniaque ne se convertit pas en amide pendant son passage à travers l'économie animale. Le corps est brûlé et l'azote est éliminé sous forme d'urée. S'il se formait de l'acétamide, elle apparaîtrait certainement dans l'urine, comme on l'a établi directement.

Lorsqu'on administre du carbonate d'ammoniaque à un chien, la

majeure partie de l'azote de ce sel est éliminée à l'état d'urée, comme le démontrent les résultats suivants :

1° Carbonate d'ammoniaque ajouté aux aliments.	11gr,84
Azote correspondant.	9gr,75
Azote retrouvé à l'état d'urée	8gr,03
— — à l'état d'ammoniaque.	0gr,462
	8gr,492

2° A un chien en état d'équilibre on a administré 9gr,9 d'acétate d'ammoniaque correspondant à 1gr,69 d'ammoniaque.

Avant l'ingestion, le rapport du soufre excrété en 24 heures à l'azote était égal à $\frac{1}{16,26}$.

Après l'ingestion, ce rapport s'est modifié et est devenu égal à $\frac{1}{18,09}$.

La dose d'ammoniaque de l'urine est restée la même. On peut en conclure que le sel ammoniacal a été converti en urée.

INFLUENCES DIVERSES POUVANT MODIFIER LA PRODUCTION DE L'URÉE.

La production de l'urée est plus forte chez l'enfant que chez l'adulte. D'après Schabonowa, la quantité d'urée correspondant à l'unité de poids de l'organisme augmente jusqu'à l'âge de 4 ans, puis elle diminue lentement et continuellement.

Chez un enfant du sexe féminin âgé de 3 ans et 2 mois, bien portant et soumis à une nourriture normale, Ranke a trouvé 0gr,926 d'urée en 24 heures par kilogramme, tandis que chez un adulte âgé de 24 ans la dose d'urée en 24 heures était de 0gr 550, par kilogramme.

Action de diverses substances introduites dans l'organisme. — L'injection de 5 à 15 grammes d'urée dans le sang provoque dès la première heure une hypersécrétion d'urée, qui diminue ensuite progressivement d'heure en heure jusqu'au retour à l'état normal.

Exemple :

Urée injectée	0gr,56
— trouvée dans l'urine avant l'opération par heure. . . .	0gr,89
— de l'urine, 1re heure après l'opération	4gr,35
— — 2e — —	3gr,35
— — 3e — —	2gr,05
— — 4e — —	1gr,52
— — 5e — —	1gr,30
— — 6e — —	1gr,30
— — 7e — —	0gr,98

MM. Richet et Moutard Martin ont montré que l'urée administrée par injection intraveineuse disparaît rapidement. Une partie est éliminée par les diverses sécrétions, telle que la salive, qui en a éliminé 5 grammes par litre dans l'espace de 17 heures. Le tiers environ de la dose injectée (50 à 160 grammes) a été retrouvé dans l'urine.

Dans ces expériences, il ne faut pas perdre de vue que l'urée est un véritable poison. Gréhant et Quinquaud ont recherché les doses toxiques d'urée injectée sous la peau. Une grenouille meurt après injection sous-cutanée de 1/30 de son poids d'urée ; un pigeon après injection de 1/35 de son poids ; un cochon d'Inde après avoir reçu 1/50 de son poids est mort : son sang contenait 820 milligrammes d'urée pour 100. Le chien est mort après injection du centième de son poids ; 100 de sang contenaient 650 à 660 milligrammes d'urée ; le foie renfermait 580 milligrammes pour 100, le cœur 311 milligrammes, la rate 666 milligrammes.

Chez l'homme anurique on a trouvé 410 milligrammes d'urée pour 100 de sang. On ne constate pas la présence de l'ammoniaque dans le sang des animaux empoisonnés avec l'urée.

Après empoisonnement par le phosphore, l'excrétion de l'urée diminue au début, puis elle se relève, pour baisser de nouveau et atteindre une valeur faible avant la mort. En même temps que l'urée de l'urine baisse, ce corps s'accumule dans le sang et les organes. L'influence du phosphore doit donc être attribuée à la dégénérescence graisseuse du rein qu'il provoque et qui a pour conséquence une véritable urémie.

D'après M. Roux, l'ingestion du café augmenterait au début l'excrétion de l'urée, qui revient ensuite à l'état normal. Rabuteau a observé un effet inverse.

Oppenheim a expérimenté sur lui-même l'influence de diverses substances sur l'excrétion de l'urée, telles que le café, la quinine, la pilocarpine.

L'ingestion de 41 grammes de café avec 300 grammes d'eau a augmenté le volume de l'urine, qui s'est élevé à 2027 centimètres cubes. L'urée est descendue à 31^{gr},97 (24 heures). Les matières fécales contenaient près de 2 grammes d'azote de plus qu'à l'état normal.

L'administration de 2 grammes de quinine a provoqué une hyperexcrétion d'urée dont la valeur a atteint 4 grammes.

L'effet se produit peu de temps après l'ingestion, et l'augmentation est très sensible dans les 8 premières heures et même le lendemain matin. A partir de là, l'excrétion revient à sa valeur normale.

L'injection sous-cutanée de 0^{gr},02 de pilocarpine suivie de la déglutition de 500 centimètres cubes d'eau en plus qu'à l'ordinaire a pro-

voqué des sueurs abondantes, une excrétion de 1063 grammes d'urine contenant 34gr,63 d'urée, c'est-à-dire la dose normale.

Au moyen d'expériences faites sur lui-même, Catillon a recherché l'influence exercée par la glycérine sur l'excrétion de l'urée.

Pendant les six jours qui précédèrent l'expérience, la dose moyenne d'urée de 24 heures était égale à 23gr,35.

Pendant les 6 jours suivants, Catillon a absorbé 30 grammes de glycérine par jour, en l'étendant de 8 à 10 parties d'eau. Cette dose était prise en 3 portions, avant les repas.

La dose moyenne de l'urée de 24 heures est descendue à 17gr,1. Après cessation de l'usage de la glycérine, la quantité d'urée est revenue peu à peu à la normale.

Le même savant a dosé l'urée dans le sang du chien avant et après l'administration de la glycérine.

50 centimètres cubes de sang contenaient avant l'administration 0gr,12 d'urée;

Un mois après une nourriture glycérinée continue, 0gr,088[1].

Influence du travail musculaire. — Le travail musculaire favorise la production de l'urée.

Pavy a analysé l'urine d'un célèbre coureur américain (Weston, âgé de 37 ans) avant, pendant et après une marche forcée de 450 milles anglais en 6 jours :

Urée excrétée en 24 heures pendant les 6 jours qui ont précédé la marche : 39gr,76 à 52gr,0;

Urée excrétée en 24 heures pendant les 6 jours de marche : 61gr,99 à 81gr,4;

Urée excrétée en 24 heures pendant les 6 jours de repos suivants : 58gr,0 à 40gr,0.

Dans ces expériences on n'a pas assez tenu compte de l'influence qu'a pu exercer le régime alimentaire suivi pendant la marche : était-il le même qu'avant ou était-il augmenté? D'après les expériences de Fraenkel, la dyspnée qui accompagne facilement les efforts musculaires exagérés peut intervenir comme facteur dans la production de l'urée, en favorisant la décomposition des matières albuminoïdes[2].

1. Le dosage de l'urée a été effectué en laissant couler 50 centimètres cubes de sang artériel dans 200 centimètres cubes d'alcool. La solution alcoolique est évaporée à sec. Le résidu est repris par l'alcool à 94 pour 100 et la solution est de nouveau évaporée. On redissout dans l'eau et on dose par l'uréomètre.

2. Après 6 ascensions du Kreuzberg, près Bonn, ascensions faites lentement, le pouls et la respiration ne dépassant pas 90 pulsations et 16 inspirations par minute, on a trouvé en 24 heures 34gr,91 d'urée et 1204 centimètres cubes d'urine.

Après 2 ascensions faites rapidement, ayant occasionné des sueurs et de la dyspnée (150 pul-

Ces résultats sont confirmés par l'effet inverse qui se produit lorsque par suite d'une cause accidentelle la respiration est gênée. Ainsi chez les enfants atteints du croup l'urée diminue notablement après la période de suffocation.

En restituant la liberté de respirer par l'opération de la trachéotomie, on provoque une augmentation très marquée de la quantité absolue et de la quantité relative d'urée.

Influence du travail intellectuel. — D'après les expériences de Speck, on n'arrive pas à constater l'influence du travail intellectuel sur la production de l'urée. L'activité intellectuelle n'exercerait pas d'action directe sur le mouvement chimique de l'organisme.

Variations périodiques de la sécrétion de l'urée par 24 heures. — M. Lépine a suivi les variations périodiques de la dose d'urée chez une chienne. Elles sont exprimées par les nombres suivants :

15,2 — 18 — 10 — 16 — 12 — 14 — 10 — 15,8 — 9 — 10,2 — 8 — 4,5 — 8 — 10,5 — 8,5 — 12 — 13.

États pathologiques divers. — En prenant comme base moyenne de l'urée, en 24 heures, 22 à 25 grammes, on trouve : une diminution notable de la dose d'urée dans les hépatites aiguës ou chroniques; une diminution très notable dans les cas d'ictères dus à un arrêt d'excrétion biliaire, dans l'atrophie jaune aiguë du foie, dans la cirrhose du foie, dans les tumeurs hépatiques et la dégénérescence amyloïde du foie ; dans les empoisonnements par le phosphore, dans les cas de gonflements du foie et de la rate provoqués par les miasmes paludéens.

La fièvre augmente l'excrétion de l'urine. Cet effet peut être dû soit à l'élévation de température, soit à une production plus active d'urée sous l'influence de la fièvre.

Bartels, Naumyn et Schleich ont observé que l'excrétion de l'urée est augmentée lorsqu'on limite les pertes de chaleur.

Benger a trouvé une augmentation d'excrétion dans la fièvre intermittente et la phtisie quelque temps avant l'élévation de température. Les expériences de Naumyn, qui injecte du pus aux chiens pour provoquer la fièvre, conduisent aux mêmes conclusions.

sations par minute), la dose d'urée s'est élevée à 39gr,71. Cette augmentation a persisté pendant quelques jours.

A la suite d'une marche prolongée jusqu'à la lassitude, mais n'ayant pas provoqué de la fréquence respiratoire, la dose d'urée excrétée en 24 heures était de 34gr,67 pour 1211 centimètres cubes d'urine. Le jour suivant, consacré au repos, a donné 33gr,85 d'urée et 1202 centimètres cubes d'urine.

Après des efforts musculaires accompagnés de dyspnée et d'une accélération du pouls (150 pulsations par minute), on a trouvé 38gr,6 d'urée et 1215 centimètres cubes d'urine, tandis que le jour suivant, consacré au repos, l'urée n'était plus que de 35gr,89 pour 111 centimètres cubes d'urine.

LIEU DE PRODUCTION DE L'URÉE DANS L'ORGANISME

Les expériences de Gréhant, de Voit, de Meissner, de Gscheidlen s'accordent pour démontrer que l'extirpation des reins ou leur non-fonctionnement produisent une augmentation de la dose d'urée contenue normalement dans le sang.

Les reins ne peuvent donc pas être envisagés comme le lieu de production, tout au moins de production unique de l'urée. Ces organes servent surtout comme moyens d'élimination ou d'excrétion.

Avant la néphrotomie, 100 grammes de sang artériel renferment de $0^{gr},088$ à $0^{gr},074$ d'urée; 3 heures 40 minutes après l'opération, on trouve de $0^{gr},093$ à $0^{gr},101$ d'urée pour 100 de sang; 24 heures 20 minutes après l'opération, le poids d'urée atteignait de $0^{gr},252$ à $0^{gr},107$; 27 heures après elle était de $0^{gr},276$.

La quantité d'urée qui s'accumule dans le sang, dans un temps donné, est égale à celle qui est excrétée normalement par les reins dans le même temps :

Ainsi, avant la ligature des uretères, on a trouvé $0^{gr},063$ d'urée pour 100 de sang; 19 heures après la ligature, la dose d'urée était égale à $0^{gr},171$ pour 100 de sang. Or 100 grammes de sang veineux rénal contiennent $0^{gr},041$ d'urée; 100 grammes de sang artériel rénal contiennent $0^{gr},052$ d'urée.

En admettant que 100 grammes de sang passent en 6 minutes et 40 secondes à travers le rein, l'excrétion dans ce temps est de $0^{gr},011$ ou de $2^{gr},376$ par 24 heures, soit $4^{gr},752$ pour les deux reins. Cette dose est à peu près égale à celle qu'excrète un chien du poids de 10 kilogrammes.

Lorsqu'on pratique la ligature, le sang rénal veineux et le sang rénal artériel renferment la même dose d'urée ($0^{gr},157$ pour 100). On peut déduire de là que les reins ne forment pas d'urée.

Cette dernière opinion est partagée par la plupart des physiologistes; elle est confirmée par ce fait qu'après l'extirpation d'un seul rein, le second arrive rapidement à suppléer celui qui fait défaut dans la fonction éliminatrice de l'urée.

La dose de ce corps revient à la normale sans que l'augmentation de masse qu'éprouve toujours l'organe maintenu soit suffisante pour expliquer ce résultat dans l'hypothèse d'une fonction génératrice de l'urée propre au tissu rénal.

Il convient d'observer que la néphrotomie est une opération grave, accompagnée de fièvre. On ne peut donc conclure avec certitude que

l'augmentation de l'urée du sang correspond exactement à l'urée qui est normalement sécrétée.

L'urée, dans ce cas, s'accumule aussi dans les tissus, et en réalité il y a augmentation de production en même temps que stase.

On peut, en effet, constater, en provoquant un mouvement fébrile plus ou moins intense par injection sous-cutanée de pus, que l'urée augmente dans le sang de 0gr,0135 à 0gr,028.

Certains physiologistes, Meissner entre autres, envisagent le foie comme le principal organe où se forme l'urée. S'il en était ainsi, on devrait trouver plus d'urée dans le sang qui sort du foie que dans celui qui y pénètre; ce qui n'est pas.

On ne peut pas non plus tirer de conclusions positives touchant la fonction génératrice de l'urée attribuée au foie de l'expérience de Cyon.

Ce savant a fait circuler artificiellement du sang défibriné à travers un foie resté en place.

Le sang initial contenait de 0gr,09 à 0gr,08 pour 100 d'urée. Le même sang, après son passage à travers les tissus du foie, renfermait 0gr,14 à 0gr,17 pour 100 d'urée. Ici l'augmentation peut être attribuée à un lavage de l'organe. Le foie contient de l'urée comme tous les organes en général[1].

1. Voici, d'après Gscheidlen, la dose d'urée contenue dans diverses parties de l'organisme chez le même animal (chien) soumis à une nourriture azotée :

Sang carotidien	0gr,024 pour 100
— de la veine cave inférieure	0gr,024 —
— — hépatique	0gr.020 —
— du cœur	0gr,030 —
Foie	0gr,023 —
Rate	0gr,031 —
Rein	0gr,022 —
Poumon	0gr,009 —
Cerveau	0gr,006 —
Muscles	0gr,001 à 0gr,009

M. Picard a également déterminé la teneur en urée de divers organes chez l'homme et chez le chien.

50 grammes d'organes broyés sont bouillis avec 100 centimètres cubes d'eau et 60 grammes de sulfate de soude cristallisé, en remplaçant au fur et à mesure l'eau qui s'évapore; après filtration, l'urée est dosée par la méthode de Millon ou au moyen de l'hypobromite. On a trouvé pour 1000 d'organe :

	URÉE.			
	Muscles	Cerveau.	Foie.	
Homme	2,0	1,05	0,4	à jeun.
Chien	2,47	1,1	0,48	—
—	2,7	1,5	1,2	pendant la digestion.
—	2,55	1,3	1,3	

Le sang renferme à jeun 0,3 à 0,45 pour 1000 d'urée, pendant la digestion 1,18 à 1,0 pour 1000 d'urée, c'est-à-dire moins que les muscles, le cerveau et le foie. Il en résulte que pen-

Schröder a fait circuler du sang contenant du formiate ou du carbonate d'ammoniaque à travers les organes d'un animal en vue de déterminer la formation d'urée. Les résultats de cette expérience ont été négatifs avec le rein et positifs avec le foie. On a fait circuler pendant 5 heures 23 litres de sang contenant $0^{gr},8$ d'ammoniaque sous forme de formiate d'ammoniaque. Le sang contenait au début $0^{gr},0512$ d'urée pour 100.

A la fin de l'expérience il en renfermait $0^{gr},0961$ pour 100. L'urée a donc augmenté de 87,69 pour 100.

La quantité absolue d'urée formée a été de $0^{gr},584$.

La transformation du sel ammoniacal en urée est très rapide et devient manifeste après 50 minutes.

Ainsi l'urée du sang initial étant de $0^{gr},0237$ pour 100, celle-ci s'élève à $0^{gr},0424$ pour 100 après 68 minutes.

L'urée du sang initial étant de $0^{gr},0534$ pour 100, on a trouvé après 50 minutes $0^{gr},1075$ pour 100 en urée, soit une augmentation de $101^{gr},49$ pour 100.

Suivant M. Brouardel, pendant les maladies du foie l'excrétion journalière de l'urée dépend surtout des deux conditions suivantes : l'intégrité ou la non-intégrité des cellules hépatiques ; l'énergie plus ou moins grande de la circulation dans cet organe.

Gaetano Gaglio cherche à expliquer l'influence qu'exerce le foie sur la production de l'urée en admettant que les produits du dédoublement

dant la digestion les muscles, le cerveau et le foie produisent de l'urée, tandis qu'à jeun le foie ne semble pas fonctionner dans ce sens. Sinéty a trouvé chez le chien à peu près la même dose d'urée dans tous les organes, excepté le cerveau qui en contenait davantage. Le même a constaté que l'extirpation du foie chez la grenouille n'entraîne pas la disparition de l'urée.

Nous donnons encore, à titre de renseignements, les résultats suivants, publiés par MM. Gréhant et Quinquaud :

100 grammes de sang artériel renferment de 20,4 à 82,3 milligrammes d'urée.

La dose d'urée est plus forte pendant la digestion.

Le sang veineux de la tête et des extrémités n'offre pas de grandes différences avec le sang artériel.

Le sang des veines rénales est plus pauvre en urée que celui des artères : 36,7 à 38,5 milligrammes au lieu de 43,9 à 45,8.

Le sang de la veine porte, de la veine splénique et des veines du mésentère, celui des veines hépatiques et le chyle du canal thoracique contiennent toujours plus d'urée que le sang artériel correspondant :

Artère carotide.	36,8 à 40,0 milligrammes.
Veine splénique	53,1
— porte	42,5 à 52,0
— hépatique	44.0
Canal thoracique	59,0

D'après ces résultats, la teneur des organes en urée n'est pas due au sang qui les traverse, et le foie peut être envisagé comme l'unique lieu de production de l'urée, quoique ce corps se trouve en proportions égales dans d'autres tissus.

des acides biliaires dans l'intestin, le glycocolle et la taurine, se convertissent normalement par oxydation en urée. En effet, Schultzen et Nencki ont démontré que dans l'organisme le glycocolle est transformé en urée.

La taurine, au contraire, n'est pas oxydée chez le chien (Salkowski); elle est éliminée sous la forme d'un acide tauro-carbonique, tandis que chez le lapin elle est oxydée, avec augmentation notable de l'acide sulfurique (sulfates) dans l'urine[1].

Sigrist avait annoncé que la faradisation des régions voisines du foie produit une hyperexcrétion d'urée. D'après Sänger le fait serait inexact.

Suivant Popoff, les foies frais de chiens rendus urémiques présentent sur les coupes microscopiques, surtout après la ligature des uretères, des cristaux en aiguilles isolées ou groupées en rosettes. Chez deux chiens, on a trouvé, trois jours après la ligature des uretères, $1^{gr},49$ pour 100 d'urée pure dans le foie et seulement $0^{gr},377$ pour 100 dans les muscles, $0^{gr},0565$ dans le sang.

Chez un gros chien dont les artères rénales étaient liées, le foie renfermait $0^{gr},274$ pour 100 d'urée, tandis que les muscles en contenaient $0^{gr},176$ pour 100 et le cerveau $0^{gr},027$ pour 100.

Dans deux autres cas de ligature des artères rénales, on a trouvé au lieu d'urée un corps assez semblable au nitrate d'hypoxanthine, mais ne donnant pas les cristaux caractéristiques de ce corps avec le nitrate d'argent ammoniacal.

Ce qui paraît ressortir de tous ces résultats, c'est que le foie contient toujours plus d'urée que les muscles, et ceux-ci plus que le sang.

Drechsel explique la formation de l'urée dans l'organisme par une série alternative de réductions et d'oxydations. Il a constaté qu'une solution de carbonate d'ammoniaque électrolysée au moyen du courant de 4 à 6 éléments Grove, avec électrodes en platine ou en graphite, fournit de l'urée lorsqu'on a soin de renverser alternativement et rapidement le courant au moyen d'un commutateur automatique. La production de l'urée s'explique au moyen des deux équations

$$\mathrm{C\!\!\!\!O}\left\langle\begin{matrix}\mathrm{AzH^2}\\ \mathrm{\Theta AzH^4}\end{matrix}\right. + \mathrm{H^2} = \mathrm{C\!\!\!\!O}\left\langle\begin{matrix}\mathrm{AzH^2}\\ \mathrm{AzH^4}\end{matrix}\right. + \mathrm{H^2\Theta},$$

Carbamate d'ammonium.

1. Le même savant ayant administré à un chien, au moyen d'une sonde œsophagienne, 500 grammes de bile de bœuf, a constaté que les urines excrétées après trois jours étaient rouges et troubles. Elles donnaient, sans concentration préalable, un précipité d'azotate d'urée :

	Urée.	Ac. sulfurique.
Urines avant l'administration de la bile. .	2,6	2,15
— après — — . . .	8,39	5,9

Les essais avec le lapin n'ont pas donné de résultats.

$$\text{CO}\left\langle\begin{matrix}\text{AzH}^2\\ \text{AzH}^4\end{matrix}\right. + \text{O} = \text{CO}\left\langle\begin{matrix}\text{AzH}^2\\ \text{AzH}^2\end{matrix}\right. + \text{H}^2\text{O}.$$

Urée.

L'organisme étant le siège de phénomènes d'oxydation et de réduction, les effets seront analogues une fois qu'il se sera produit de l'acide carbonique et de l'ammoniaque par la combustion des acides amidés résultant du dédoublement des albuminoïdes.

Salomon a déterminé la teneur du sang en ammoniaque chez le lapin, le chien, le bœuf. Il a répété la même mesure après extirpation des reins chez le lapin et administration de $0^{gr},25$ à $0^{gr},5$ d'ammoniaque sous forme de chlorhydrate ou de citrate.

Le sang normal du lapin contenait $2^{milligr.},2$ d'ammoniaque pour 100 centimètres cubes.

100 parties de foie contenaient. . . .	11,8 et 7,0 milligrammes d'urée.
100 parties de muscle contenaient. . .	10,8 à 11,3 — —

24 heures après l'ingestion du sel ammoniacal chez les lapins néphrotomisés, il a trouvé dans :

100 parties de sang.	5 à 7 milligrammes d'ammoniaque.
100 — de foie.	25,3; 14,2; 8,5; 15,5 milligrammes d'ammoniaque.
100 — de muscle.	12,8; 4,6; 9,1; 10,7 milligrammes d'ammoniaque.

La dose d'ammoniaque n'a donc pas augmenté sensiblement dans l'organisme, et l'on doit en conclure que la transformation de l'ammoniaque en urée est possible indépendamment des reins.

Des expériences de circulation artificielle effectuées dans les muscles et le foie du lapin et du mouton, avec du sang additionné de carbonate d'ammoniaque, montrent que chez les herbivores le foie constitue l'organe principal de production de l'urée.

Créatinine dans l'urine. — On peut rechercher et doser la créatinine dans l'urine en suivant le procédé de Neubauer, modifié par Salkowski.

240 centimètres cubes d'urine sont faiblement alcalinisés par addition de lait de chaux. Le liquide est exactement précipité par le chlorure de calcium, étendu à 300 centimètres cubes et agité. Après 15 minutes on passe à travers un filtre et on mesure 250 centimètres cubes du liquide filtré, qui doit être faiblement alcalin. Si l'alcalinité est trop forte, on neutralise à peu près par de l'acide chlorhydrique étendu. On évapore d'abord à feu nu et finalement au bain-marie jusqu'au volume de 20 centimètres cubes, puis on ajoute un égal volume d'alcool ab-

solu, on mélange et on verse le tout dans un ballon jaugé de 100 centimètres cubes, contenant un peu d'alcool. Le tout est étendu d'alcool, de manière à former 100 centimètres cubes. Après agitation et repos de 24 heures on filtre; à 80 centimètres cubes du liquide filtré on ajoute 1/2 à 1 centimètre cube d'une solution concentrée de chlorure de zinc. Le chlorozincate de créatine, qui se dépose au bout de quelque temps, est mélangé à du sel marin. S'il adhère au vase, on décante le liquide et on ajoute quelques gouttes d'eau, qu'on partage sur la surface interne et qui dissout le sel marin. Le liquide aqueux est décanté et remplacé par une nouvelle quantité d'eau. Au lieu de recueillir les cristaux de chlorozincate de créatinine sur un filtre taré, on peut laver à l'alcool à 80 pour 100, puis à l'alcool absolu et à l'éther, sécher à 100°, et peser le vase.

Ou bien encore, on peut enlever les cristaux de chlorozincate par l'eau bouillante qui en dissout une partie, verser l'eau et les cristaux non dissous dans une capsule tarée, évaporer, sécher à 100° et peser. Pour rechercher la présence du sel marin, on ajoute de l'ammoniaque jusqu'à formation d'une liqueur alcaline. Le zinc est ensuite précipité par l'hydrogène sulfuré.

On ajoute de l'acide oxalique en excès, on évapore et on incinère le résidu. Il doit rester peu de cendre et peu de chlorure alcalin.

Pietro Gracco recommande d'éviter un excès de chaux pendant la précipitation des phosphates et de rendre le liquide filtré légèrement acide avec de l'acide acétique avant l'évaporation. Si le liquide contient un acide minéral libre, il convient de neutraliser celui-ci avec de l'acétate de soude avant l'addition du chlorure de zinc.

Weyb a indiqué la réaction suivante pour déceler la présence de la créatinine dans l'urine : On ajoute quelques gouttes d'une solution aqueuse très étendue de nitroprussiate de soude (densité = 1,003) à quelques centimètres cubes d'urine, puis on ajoute goutte à goutte une lessive caustique étendue de soude (densité = 1,150). Le liquide prend une belle coloration rouge rubis, qui passe au jaune paille au bout de très peu de temps. On peut déceler ainsi $0^{gr},287$ de créatinine pour 1000 de liquide.

Suivant Jaffe, l'urine humaine additionnée d'une solution aqueuse concentrée d'acide picrique fournit, au bout de quelques heures, un précipité cristallin peu abondant. Il vaut mieux ajouter de l'acide picrique en poudre à l'urine, jusqu'à saturation (1 gramme pour 150 centimètres cubes), ou encore 20 centimètres cubes d'une solution alcoolique d'acide picrique pour 100 d'urine. Le précipité dans ce cas est plus volumineux; il se compose d'un feutrage de longues aiguilles jaunes et de cristaux prismatiques plus gros qui, lavés à l'eau bouil-

lante, laissent un résidu d'acide urique sous la forme d'une poudre grise. La partie du précipité picrique, facilement soluble dans l'eau chaude, étant recristallisée plusieurs fois dans l'eau chaude ou dans l'alcool à 50 pour 100, fournit de belles aiguilles jaune d'or de picrate double de créatinine et de potasse :

$$C^4H^7Az^3O . C^6H^2(AzO^2)^3OH + C^6H^2(AzO^2)^3OK,$$

sel très peu soluble à froid dans l'eau (100 centimètres cubes d'eau à 20° en dissolvent à 0gr,1806). L'acide chlorhydrique le dédouble en acide picrique, chlorhydrate de créatinine et chlorure de potassium.

Si à une solution de créatinine on ajoute un peu d'acide picrique, puis quelques gouttes de lessive de potasse caustique, le liquide se colore en rouge-orangé ou en rouge de sang foncé, selon la concentration. Cette réaction est très sensible et permet de retrouver $\frac{1}{5000}$ de créatinine.

La créatine, l'urée, l'acide urique ne fournissent pas de coloration rouge à froid ou ne la développent qu'au bout d'un temps assez long.

Comme moyenne de 15 déterminations de créatinine faites avec l'urine d'hommes sains, âgés de 20 à 30 ans, et soumis à une nourriture mixte suffisante, on a trouvé en 24 heures 0gr,987 (1,510 à 0gr,686).

Chez deux convalescents hospitaliers, la dose était de 0gr,745 et 0gr,697.

Chez les vieillards de 67 à 76 ans, elle a varié de 0gr,408 à 0gr,502.

Chez les nourrissons soumis à une nourriture exclusivement lactée, on n'en rencontre que des traces.

La nourriture exerce une grande influence sur l'excrétion de la créatinine par l'urine. Ainsi, sa quantité par 24 heures peut s'abaisser à 0gr,139, sous l'influence de la diète.

Le travail musculaire favorise l'excrétion de la créatinine. L'urine de 12 heures de six soldats, recueillie pendant une marche forcée, contenait de 0gr,582 à 0gr,731 de créatinine, tandis qu'au repos et dans le même temps la dose n'était plus que de 0,487 à 0,584.

Une personne fatiguée à la suite d'un long voyage pédestre a donné pendant les jours de repos suivants de 1gr,572 à 0gr,875 de créatinine.

Pendant la fièvre on constate également une hyperexcrétion de ce corps.

Les cachexies, les néphrites, le diabète, en général toutes les affections chroniques, diminuent la dose de créatinine.

Ferments digestifs dans l'urine. — Dès 1861, Brücke avait signalé la présence dans l'urine d'un ferment soluble analogue à la pepsine. Sahli a utilisé les observations de Wittich et Grützner pour la mettre mieux en évidence. En disposant dans l'urine des flocons de fibrine lavée, ceux-ci s'emparent de la pepsine dissoute comme le fait un tissu de soie pour une matière tinctoriale. Au bout de quelque temps de séjour, on retire la fibrine pepsinisée et on la met en contact avec une solution très étendue d'acide chlorhydrique à une température de 30 à 40°, où elle se dissout plus ou moins vite, suivant la teneur en pepsine. Comme contrôle, on a soin d'opérer sur deux portions de la même urine, dont l'une a été bouillie. On a pu s'assurer ainsi de la présence normale de la pepsine dans l'urine, et reconnaître que durant une période de 24 heures sa dose se modifie périodiquement. L'urine du matin, émise avant le déjeuner, est la plus riche en pepsine; vient ensuite par ordre de richesse l'urine émise avant le dîner de midi, puis celle qui précède le repas du soir. Entre ces maximas viennent se placer deux minimas.

La recherche de la trypsine ou ferment pancréatique a finalement conduit à un résultat tout à fait négatif. Cette recherche est très délicate, à cause de la facilité avec laquelle se développent en milieu alcalin des ferments figurés de putréfaction.

Il ne suffit pas de recueillir l'urine au moment de son émission dans un vase stérilisé et d'y faire macérer des flocons de fibrine lavée, ayant même séjourné pendant 8 jours dans une solution de phénol à 2 pour 100. Cette fibrine mise ensuite dans un milieu alcalin (solution étendue de carbonate de soude) laisse bientôt voir au microscope une quantité notable de coccus, accompagnés de formation de peptone. Les résultats sont les mêmes avec l'urine préalablement bouillie. Si, au contraire, on fait usage de fibrine cuite avec de l'eau, on arrive avec certitude à apprécier de très faibles doses de trypsine, telles qu'en contient une solution renfermant par litre une seule goutte d'extrait glycérique de pancréas (177 grammes de pancréas et 200 centimètres cubes de glycérine). Toute influence putride est écartée. Après quelque temps de macération, les flocons de fibrine qui se sont chargés de la trypsine sont plongés dans une solution alcaline (1 pour 100 de carbonate de soude dissous dans de l'eau stérilisée). La transformation en peptone s'accuse nettement. Malgré ce procédé si sensible, H. Léo n'a pas pu constater dans l'urine fraîche la moindre trace de ferment pancréatique.

Holovtschine y a recherché et reconnu la présence de la ptyaline et du ferment caséique.

A cet effet, deux portions d'urine, l'une bouillie et l'autre pas, sont additionnées d'une solution à 1 pour 100 d'amidon et maintenues en

digestion pendant 4 heures à 40°. Après ce temps on recherche l'amidon et le sucre au moyen de l'iode et du réactif de Moore et Heller. Avec l'urine bouillie on n'observe aucune transformation, tandis que l'urine non modifiée saccharifie l'amidon en tout ou en partie.

L'action diastasique varie suivant l'heure de l'examen. Elle diminue immédiatement après le repas et augmente de nouveau 4 à 6 heures après.

Pour constater la présence d'un ferment caséique, l'urine est très légèrement acidifiée et additionnée de lait. On laisse digérer à 40° et on s'assure s'il y a coagulation du lait. L'urine de 8 heures du matin coagule le lait après 30 minutes; celle de 5 heures du soir exige 40 minutes; celle de 11 heures exige 45 minutes; celle de 2 heures n'agit qu'au bout de quelques heures. L'urine bouillie est inactive.

Albumine dans l'urine. — Dans divers cas pathologiques, l'urine peut contenir des proportions plus ou moins grandes de matières albuminoïdes dissoutes. Ce symptôme constitue l'albuminurie.

La nature des matières albuminoïdes qui passent accidentellement dans l'urine a été établie avec assez de soin. Généralement elles sont formées par un mélange de paraglobuline et de sérine, mélange dans lequel la paraglobuline domine. Celle-ci a même été rencontrée seule.

D'après Estelle, qui a suivi la méthode de séparation de Hammarsten au sulfate de magnésie, les rapports observés sont de 32 de sérine pour 68 de paraglobuline ou 39 de sérine pour 61 de paraglobuline.

Les méthodes de recherches qualitatives et quantitatives sont toutes fondées sur la séparation de ces corps sous forme de produits insolubles, sous l'influence de la chaleur (coagulation) ou de certains agents chimiques, acides, sels, etc.

Recherche qualitative de l'albumine. — Une urine acide ou au besoin légèrement acidifiée par de l'acide acétique et chauffée à 100° donne lieu, dans le cas de la présence de matières albuminoïdes, à la formation d'un trouble plus ou moins abondant de produits coagulés qui finissent par se séparer en flocons.

Mais il ne faut pas perdre de vue que certaines urines acides, non albumineuses, se troublent lorsqu'on les porte à l'ébullition et produisent aussi des flocons blancs assez semblables à ceux de l'albumine coagulée.

Ce précipité se redissout après refroidissement et apparaît de nouveau si l'on chauffe. Il est constitué par du phosphate tribasique de chaux, qui prend naissance par le dédoublement de phosphate bicalcique :

$$2[(PhO^4)^2Ca^2H^2] = (PhO^4)^2Ca^3 + (PhO^4)^2CaH^4.$$

Le phénomène se produit avec toute urine normale, si l'on a soin de diminuer l'acidité naturelle au moyen d'une solution très étendue d'ammoniaque.

Le précipité formé entraîne le plus souvent de petites quantités d'oxalate et de sulfate de chaux (Stokvis).

Sous le nom de *preuve de Heller*, on désigne depuis longtemps une réaction assez sensible fondée sur l'action coagulante de l'acide nitrique. On verse au fond d'un verre à pied 1 à 2 centimètres cubes d'acide azotique pur ordinaire. Cette première couche est recouverte avec soin, pour éviter le mélange, de l'urine à essayer. Il se forme au plan de contact des deux liquides un anneau trouble très visible sur un fond noir et qui apparaît d'autant plus vite que la richesse de l'urine en albumine est plus grande. Une urine riche en urate peut fournir par là un dépôt d'acide urique simulant un dépôt d'albumine coagulée. On évite cette cause d'erreur en diluant suffisamment l'urine à essayer. Si l'urine contient des substances résineuses précipitables par les acides, on les écarte préalablement en les séparant par addition d'acide acétique et filtration.

On a même fondé sur ces faits un procédé de dosage approximatif, en mesurant le temps nécessaire pour que l'anneau trouble apparaisse. Suivant Musculus :

0gr,20	d'albumine	par titre	fournissent	un anneau net après	1/2 minute.
0gr,10	—	—	—	1	—
0gr,05	—	—	—	2 1/2	—
0gr,01	—	—	—	15	—

Brandberg a constaté que 1 gramme d'albumine sur 3 litres d'eau se laisse apercevoir après 2 à 3 minutes. Si l'on étend l'urine à essayer d'assez d'eau pour que la réaction de Heller ne devienne apparente qu'au bout de 2 à 3 minutes, c'est-à-dire pour que l'urine ne contienne que 0,0038 pour 100 d'albumine, on pourra par une simple proportion calculer la teneur en albumine.

Srigy, Hindenlang et Dillner ont proposé l'emploi de l'acide métaphosphorique, qui, comme on le sait depuis longtemps, coagule fort bien l'albumine et la paraglobuline.

Cet acide indique nettement une teneur de 0gr,1 pour 100.

Avec 0,05 pour 100, un opérateur exercé peut encore déceler la présence de l'albumine.

Si la richesse descend à 0,01 ou 0,02 pour 100, la sensibilité n'est plus suffisante. L'acide métaphosphorique est donc inférieur comme sensibilité à la preuve de Heller.

Ajoutons que l'acide métaphosphorique peut également précipiter

l'acide urique. Pour faire l'essai, on verse quelques gouttes de l'urine dans un verre de montre et l'on agite avec une baguette d'acide phosphorique vitreux.

M. Tanret a proposé le réactif suivant : On dissout dans de l'eau, de manière à former 100 centimètres cubes, 1gr,35 de sublimé, 3,32 d'iodure de potassium, 20 centimètres cubes d'acide acétique.

Cette solution est versée au fond d'un tube à essai et recouverte, sans mélanger, avec l'urine. Il se forme un anneau qui est encore apparent pour une teneur en albumine de 0gr,005 par litre.

Hager emploie une solution aqueuse saturée d'acide picrique, dont il ajoute 5 gouttes à 10 centimètres cubes d'urine. Au bout de quelques instants, il se forme à la couche de contact des deux liquides un trouble très visible, même lorsqu'il n'y a que des traces d'albumine.

Méhu mélange 10 centimètres cubes d'urine avec 5 gouttes d'acide azotique et 1 centimètre cube ou 25 gouttes d'une solution préparée avec 1 partie de phénol, 1 partie d'acide acétique, 2 parties d'alcool.

L'acide azotique peut être remplacé par 5 centimètres cubes d'une solution saturée de sulfate de magnésie.

Les procédés Hager et Méhu ont l'inconvénient de précipiter également la mucine, que l'on rencontre fréquemment dans les urines. On obvie à cette cause d'erreur en acidulant l'urine avec du phosphate acide de soude; on filtre après repos pour séparer la mucine et les urates qui se sont séparés, puis on ajoute au liquide filtré une solution aqueuse de phénol à 4gr,77 pour 100. S'il ne se produit pas de flocons ou de trouble, même après ébullition, on peut admettre l'absence d'albumine.

Pour le dosage on ajoute à 25 centimètres cubes d'urine filtrée 12,5 centimètres cubes de solution saturée de sulfate de soude et 12,5 centimètres cubes de solution de phénol à 4,77 pour 100. On agite et on chauffe au bain-marie pendant 24 heures. L'opération se faisant dans un tube divisé de 1 centimètre de diamètre, il suffit de noter le volume occupé par le dépôt pour en déduire la valeur en albumine. 1 centimètre de hauteur correspond assez exactement à 0gr,012 d'albumine.

Il est inutile de dire que les résultats ne peuvent être qu'approximatifs, et que pour des dosages exacts il est toujours nécessaire de recourir à la pesée, sur filtre taré, de l'albumine coagulée.

L'urine (20 à 50 centimètres cubes) est étendue avec de l'eau, si elle est trop chargée en albumine; on la chauffe lentement au bain-marie, dans un vase en verre. Lorsque la température approche du point d'ébullition, on ajoute 2 à 3 gouttes d'acide acétique. Après avoir maintenu quelque temps à 100°, on filtre sur un filtre sans plis et taré; on lave à

l'eau bouillante, à l'eau acidulée avec de l'acide nitrique, enfin à l'alcool et à l'éther; on sèche à 110° et on pèse.

La méthode optique fondée sur l'activité rotatoire de l'albumine doit être entièrement écartée : pour diverses raisons qu'il est inutile de développer ici, elle ne donne pas de résultats exacts.

Peptones dans l'urine. — La recherche des peptones dans l'urine est assez délicate. En soumettant à une critique expérimentale les divers réactifs employés à cette recherche, Hofmeister rejette comme impropres : la réaction xanthoprotéique, celle de Millon, les réactifs d'alcaloïdes (iodure bismuthopotassique, etc.), la réaction biurétique (à cause de la coloration rouge de l'urine, la décoloration par le noir entraînant des pertes de peptone); la précipitation par l'alcool, qui ne réussit plus avec une teneur inférieure à 0gr,5 par litre, et qui provoque la séparation de la mucine donnant aussi la réaction du biuret.

Les méthodes les plus convenables sont fondées sur l'intervention du tannin ou de l'acide phosphotungstique.

Le précipité tannique est recueilli sur un petit filtre au bout de 24 heures, lavé à l'eau additionnée d'un peu de tannin et de sulfate de magnésie, afin d'éviter toute redissolution. Le précipité est broyé dans une capsule avec de l'eau de baryte saturée; le liquide est porté à l'ébullition après addition de quelques cristaux de baryte hydratée. Au bout de quelques minutes on filtre et on ajoute quelques gouttes de solution de sulfate de cuivre. Le liquide filtré à nouveau doit offrir une coloration rouge ou violette sous une épaisseur de 4 à 5 centimètres. On peut ainsi déceler la présence de 0,15 à 0,2 grammes de peptone par litre de liquide.

L'emploi de l'acide phosphotungstique est plus simple.

On ajoute à l'urine 1/10 de son volume d'acide chlorhydrique concentré, puis une solution acide de phosphotungstate de soude et on filtre aussitôt. Le précipité est lavé avec de l'acide sulfurique à 5 pour 100, broyé dans une capsule avec de l'hydrate de baryte cristallisé.

Après addition d'eau, on porte quelques instants à l'ébullition et on filtre. Le liquide filtré se prête à la recherche de la peptone au moyen de la réaction biurétique, qui est encore sensible avec une teneur de 0gr,2 par litre.

Lorsque l'urine contient de l'albumine, il est nécessaire de l'éliminer. A cet effet, on ajoute à 1/2 litre de l'urine 10 centimètres cubes d'une solution concentrée d'acétate de soude, et assez de perchlorure de fer concentré pour développer une coloration rouge persistante. Le mélange est à peu près neutralisé par un alcali, en ne laissant qu'une faible réaction acide; on porte à l'ébullition et on filtre. Le liquide filtré ne doit plus précipiter par l'acide acétique et le cyanure jaune.

On a trouvé des peptones dans les urines de malades chez lesquels s'étaient développés du pus et des abcès, pendant la période de résolution de la pneumonie, dans les empoisonnements par le phosphore.

La peptone de l'urine pathologique offre les caractères de la peptone d'albumine, et non ceux de la peptone de gélatine. Elle se colore en rouge par le réactif de Millon ; séchée à 100° et chauffée pendant quelques heures à 160°, elle se convertit partiellement en produit insoluble; la partie soluble est précipitable par l'acide acétique et le ferrocyanure de potassium.

Le précipité fourni par l'acide phosphotungstique dans les urines normales d'homme, de chien, de chat, de lapin, de cheval, n'est pas dû à la présence de peptone, au moins pour la majeure partie.

Le précipité phosphotungstique du chien renferme de l'acide cynurique et un peu de créatinine.

Le précipité phosphotungstique donné par l'urine humaine a permis d'isoler une quantité notable de créatinine, ainsi que de la xanthine[1].

Il est à remarquer que l'acide cynurique et la créatinine précipitent très bien et entièrement par l'acide phosphotungstique, en présence d'un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique, tandis qu'en présence de l'acide acétique libre une solution acétique d'acide phosphotungstique ne précipite pas ces corps.

On peut tirer parti de ce fait pour rechercher la peptone. A cet effet, on précipite l'urine au moyen d'une quantité insuffisante d'acétate de plomb, pour éliminer l'albumine. Le liquide filtré, qui ne doit plus précipiter par l'acide acétique et le ferrocyanure de potassium, est additionné du cinquième de son volume d'acide acétique concentré et d'une quantité suffisante de phosphotungstate de soude dissous dans de l'acide acétique. Au bout de 5 minutes, on verra se produire un trouble si le liquide renferme au moins 0,01 pour 100 de peptone.

Ce dernier corps est, en effet, précipité par l'acide phosphotungstique en présence de l'acide acétique.

Sucre dans l'urine. — On sait que, dans certains cas pathologiques désignés sous le nom de *diabète sucré*, l'urine contient des quantités *appréciables* et souvent notables de glucose. Dès que la proportion de ce corps dépasse certaines limites, il devient facile de le caractériser

1. A cet effet, on lave le précipité avec de l'acide sulfurique étendu (5 pour 100), on décompose à l'ébullition avec de l'hydrate de baryte et, après filtration et élimination de la baryte par l'acide carbonique, on ajoute du chlorure de zinc, qui donne un abondant dépôt de chlorozincate de créatinine. On n'a pas pu isoler d'acide cyanurique. L'eau mère des cristaux de chlorozincate de créatinine est additionnée d'ammoniaque et de nitrate d'argent ammoniacal. Le précipité, dissous à chaud dans l'acide azotique étendu, laisse déposer des mamelons d'azotate de xanthine argentique.

avec certitude, grâce à l'ensemble de ses propriétés chimiques : action réductrice, rotation optique, pouvoir fermentescible, etc.

Il n'en est plus de même lorsqu'il s'agit de très petites doses, surtout dans l'urine où certains des caractères de la glucose peuvent être masqués ou reproduits par d'autres composés appartenant à des séries toutes différentes.

Ainsi, l'action qu'exerce la glucose sur les solutions alcalines tartrocuivriques se retrouve à un degré moins prononcé, mais appréciable, chez d'autres corps, tels que l'acide urique.

Il résulte de là que, pour établir avec certitude que l'urine normale renferme du glucose, il faut disposer de méthodes bien sensibles et à l'abri de toute critique.

Preuve de Trommer. — On ajoute à l'urine une solution de potasse caustique, puis après filtration on y verse goutte à goutte une solution de sulfate de cuivre en chauffant.

La présence du sucre est accusée par la réduction de l'oxyde cuivrique et la formation d'oxyde cuivreux rouge ou jaune-rougeâtre.

Réactif de Fehling. — La solution tartrocuivrique alcaline de Fehling est préférable à la preuve de Trommer. On évite son altération spontanée en conservant à part la solution de sulfate de cuivre et la solution sodique de sel de Seignette qu'on réunit à volumes égaux au moment de l'usage.

Avec la liqueur de Fehling et dans le cas de la présence de petites quantités de glucose dans l'urine, on n'obtient plus le précipité caractéristique d'oxydule de cuivre. Le liquide prend une teinte vert sale ou jaune, se trouble ou reste clair, devient dicroïque. La détermination quantitative est encore plus difficile et ne réussit plus pour une teneur en sucre inférieure à 1 pour 100.

Munck prescrit, pour faciliter la séparation de l'oxydule de cuivre et l'obtention d'une liqueur claire, soit par dépôt, soit par filtration, d'ajouter à l'essai 3 à 5 gouttes d'une solution à 15 pour 100 de chlorure de calcium. Le tartrate de chaux qui se précipite pendant l'ébullition entraîne l'oxydule et permet au liquide de se clarifier complètement.

Il est à remarquer qu'une urine diabétique contenant 3 à 5 pour 100 de glucose donne encore, lorsqu'on l'étend à 10 fois son volume avec de l'eau, une précipitation très franche d'oxydule, avec une teneur en sucre de 0,3 à 0,5 pour 100, tandis qu'une urine diabétique de 0,3 à 0,5 pour 100 ne fournit qu'un précipité jaune sale qui ne dépose pas.

Dans les diabètes accompagnés de polyurie, l'oxydule se sépare bien, tandis que dans le diabète accompagné d'une excrétion urinaire faible on n'obtient qu'un trouble jaune sale avec une teneur en sucre de 2 pour 100.

La quantité d'eau de l'urine et sa dilution paraissent donc faciliter la séparation de l'oxydule.

L'expérience suivante est très concluante : A une urine normale on ajoute du sucre, puis de l'eau. La réduction est nette et l'oxydule se sépare bien. En remplaçant l'eau par un égal volume d'urine normale non sucrée, on n'a plus qu'un dépôt sale, floconneux, se déposant difficilement.

Il est évident que, dans les deux cas, la glucose exerce son effet réducteur, mais dans le second l'oxydule formé est en grande partie maintenu en solution et en suspension par l'action des principes organiques de l'urine.

L'acide urique, qui réduit également la liqueur de Fehling, vient ajouter aux doutes que laissent les résultats déjà peu nets fournis par l'urine normale, lorsqu'il s'agit de conclure à la présence ou à l'absence de la glucose.

Kühne et Brücke avaient admis que l'urine normale renferme environ 0,1 pour 100 de glucose.

Sergen est arrivé par des considérations et des essais fondés sur l'emploi du réactif cupropotassique à une conclusion différente.

D'après lui, la dose de sucre normal de l'urine ne peut dépasser 0,03 pour 100.

Les essais à la potasse caustique, qui colore en brun les solutions de glucose, au sous-nitrate de bismuth en milieu alcalin donnant de l'oxydule noir de bismuth, à l'acide molybdique et à l'acide tungstique qui sont réduits en milieu alcalin et se colorent en bleu, n'ayant pas la même sensibilité que la liqueur de Fehling, ne peuvent servir à établir l'absence ou la présence du sucre normal.

La méthode polarimétrique, avec les meilleurs instruments, ne permet pas d'apprécier moins de 0,3 pour 100 de sucre.

La méthode fondée sur la fermentation du sucre par la levure donne de bons résultats, quand on sait se mettre à l'abri de certaines causes d'erreur, sensibles surtout pour de petites quantités de sucre. On sait que la levure est susceptible de dégager par elle-même de l'acide carbonique sans la présence du sucre. Chaque essai doit donc être accompagné d'une expérience à blanc avec la même dose de levure, mais sans sucre et dans les mêmes conditions de dilution, de température et de durée, afin de pouvoir déduire de l'acide carbonique trouvé celui qui est fourni par la levure seule. Le mieux est d'opérer dans le vide, avec des milieux liquides privés par le vide de tout gaz dissous, et d'évacuer après fermentation l'acide carbonique formé au moyen d'une bonne pompe à mercure (Gréhant et Quinquaud) et de le mesurer.

Le procédé qui consiste à faire arriver le liquide au haut d'une

éprouvette remplie de mercure et d'y introduire de la levure délayée en mesurant le gaz formé, ou celui où l'on dose l'acide carbonique par différence, ou perte de poids éprouvée, ne peuvent convenir pour la recherche des petites quantités de sucre normal.

L'urine seule, sans levure, peut émettre et dégager de l'acide carbonique : la méthode de fermentation n'est donc nullement applicable à la solution de la question.

Abeles a cherché à isoler la glucose normale de l'urine sous forme de sucrate de plomb.

25 litres d'urine fraîche, fournie par plusieurs sujets en bonne santé, ont été précipités par un excès de sous-acétate de plomb. Après filtration, on a ajouté de l'ammoniaque. Le précipité séché au bain-marie a été pulvérisé et broyé avec de l'acide sulfurique moyennement étendu. L'excès d'acide sulfurique fut précipité par l'acétate neutre de plomb ; après filtration on enlève le plomb resté dissous par l'hydrogène sulfuré. Le liquide filtré est concentré au quart de son volume, décoloré par le moins de noir possible. Examiné au polarimètre, sous une longueur de 20 centimètres, il accusait une teneur de 0,6 pour 100 de glucose. La majeure partie de l'acide acétique a été éliminée par évaporation à 100° dans un courant d'azote. Le résidu a été neutralisé par le carbonate de soude et, après expulsion de l'acide carbonique mis en liberté, on procède à l'essai de fermentation. La présence de la glucose s'est révélée tant par la formation d'acide carbonique libre que par celle d'alcool, que l'on a reconnu par la réaction iodoformique, et la production d'éther éthylbenzoïque, au moyen du chlorure de benzoyle.

Ajoutons que les résultats positifs obtenus par Abeles, et qui ont confirmé ceux de Pavy, sont en contradiction avec ceux de Seegen, qui avait inutilement cherché à caractériser franchement la glucose dans les précipités fournis par l'acétate de plomb ammoniacal, soit au moyen du polarimètre, soit par la fermentation. Aussi ce dernier savant fut-il amené à conclure, en 1875, de ses essais et de la critique de ceux de ses devanciers (Brücke), que l'urine normale ne contient pas de sucre en proportions appréciables d'une façon certaine par les moyens connus.

Moleschott a précipité une fois 50, une autre fois 200 litres d'urine fraîche fournie par des hommes sains, au moyen d'une solution saturée à chaud de chlorure de plomb. Les précipités lavés décomposés par l'hydrogène sulfuré ont donné une solution qui, après concentration, n'a pas révélé la moindre trace de sucre au polarimètre, par la méthode de fermentation et par la liqueur de Fehling.

La décoloration ou la filtration de l'urine au moyen du noir animal

donne lieu à des pertes appréciables de sucre (0,5 à 1,0 pour 100). Dans les recherches délicates, il convient donc de ne pas faire intervenir cet agent.

Seegen a observé qu'une urine faiblement sucrée (0,01 pour 100), qui ne donne avec la liqueur de Fehling qu'une coloration jaune sale, sans précipitation d'oxydule de cuivre, filtrée et décolorée sur du noir animal, fournit lentement un dépôt d'oxydule jaune et l'eau de lavage du charbon fournit un beau dépôt rouge adhérent aux parois du tube.

On doit à Roberts une méthode assez rapide et assez simple pour doser le sucre de l'urine diabétique.

Elle consiste à prendre la densité du liquide clair avant et après fermentation. D'après les expériences de Manassein, la quantité pour 100 de sucre de l'urine est donnée par la formule $\frac{d \times 1000}{4,56}$ = sucre pour 100, d = la différence entre les densités prises à piknomètre.

Antweiler et Breidenbend modifient comme il suit la méthode de Roberts, en vue de la rendre plus rapide : A 100 centimètres cubes d'urine diabétique on ajoute 2 grammes de sel de Seignette, 2 grammes de phosphate de potasse et 10 grammes de levure, et on laisse fermenter à 30°-34°. Après 2 à 3 heures, la fermentation est terminée. On dose le sucre, soit en séparant et en pesant l'alcool formé, soit par la comparaison des densités avant et après la fermentation.

La méthode Roberts n'est utilisable que jusqu'à une teneur minima en sucre de 0,4 pour 100.

On peut, au contraire, appliquer la fermentation au dosage d'urines contenant moins de 0,4 pour 100 de sucre en procédant par titrage (méthodes Fehling ou Knapp) avant et après la fermentation et en prenant la différence des titres.

Hofmeister a démontré directement que la matière réductrice sucrée, trouvée et signalée dans l'urine des femmes en couches, n'est autre que du sucre de lait, et propose de remplacer dans ce cas le mot *glycosurie* par celui de *lactosurie*. Pour isoler le sucre de lait en nature, Hofmeister a procédé de la façon suivante :

L'urine, 360 centimètres cubes, a été entièrement précipitée par l'acétate neutre de plomb. Le liquide filtré est précipité par l'ammoniaque et le sucre de Saturne jusqu'à disparition de tout pouvoir rotatoire. Le second précipité est décomposé par l'hydrogène sulfuré; on filtre, on agite avec de l'oxyde d'argent ; on filtre, on élimine l'argent dissous par l'hydrogène sulfuré et l'on concentre à un petit volume avec un peu de carbonate de baryte. Le liquide concentré est précipité par l'alcool fort. Le liquide filtré est évaporé au-dessus de l'acide sulfurique, à la température ordinaire. Il s'est déposé 3gr,4 de cristaux qui,

purifiés par décoloration avec le noir et recristallisation, offrent tous les caractères du sucre de lait.

Méthode de Knopp pour doser le sucre dans l'urine. — Liebig a montré que la glucose réduit les solutions alcalines de cyanure de mercure en donnant du mercure métallique.

On dissout 10 grammes de cyanure de mercure pur, on ajoute 10 centimètres cubes d'une lessive de soude caustique (densité = 1,145) et on étend à 1 litre. 4 parties de cyanure de mercure sec sont réduites par 1 partie de glucose pur et anhydre.

Pour l'essai on chauffe 40 centimètres cubes de la solution alcaline du cyanure à une température voisine de l'ébullition, et on ajoute peu à peu la solution sucrée avec une burette. De temps en temps, vers la fin, on prélève une goutte du mélange avec une baguette et on la laisse tomber sur une feuille de papier suédois recouvrant un vase à précipiter contenant un peu de sulfure ammonique, ou on approche de la tache une baguette trempée dans le sulfure ammonique. La destruction complète du cyanure de mercure est accusée par l'absence de coloration brune ou jaune due à la formation de sulfure de mercure.

Le procédé Knopp est aussi exact que celui de Fehling; la liqueur titrée se conserve sans altération et se prépare plus aisément.

En ce qui concerne l'urine, le procédé Fehling cesse d'être applicable pour une teneur en sucre ou substance réductrice inférieure à 0,75 pour 100. Le réactif de Knopp donne encore des indications lorsque cette teneur est de 0,1 pour 100.

Procédé Worms Müller pour rechercher le sucre dans l'urine. — 5 centimètres cubes d'urine filtrée et au besoin débarrassée d'albumine sont chauffés dans un tube au bain-marie; on chauffe de même 1,5 centimètre cube d'une solution de sulfate de cuivre à 2,5 pour 100, à laquelle on ajoute 2,5 centimètres cubes d'une solution alcaline de sel de Seignette (100 parties de sel pour 1 litre de soude normale). On arrête l'ébullition et, après quelques secondes, on mélange les deux liquides. Avec une teneur en sucre inférieure à 0,1 pour 100, la séparation de l'oxydule peut se faire attendre de 5 à 10 minutes. Si la séparation n'a pas lieu au bout de ce temps, on reprend l'essai avec 2, 3, 4 centimètres cubes de solution de cuivre, et si alors encore on ne voit pas apparaître de dépôt après 5 à 10 minutes, on peut être assuré que la dose de sucre ne dépasse pas 0,05 pour 100.

Nylander a modifié après Almen le réactif de Boettger (sous-nitrate de bismuth en milieu alcalin). Il emploie 2 grammes de sous-nitrate de bismuth, 4 grammes de sel de Seignette, et 100 centimètres cubes d'une solution de soude caustique d'une concentration telle, que le liquide contienne 8 pour 100 de soude anhydre.

En employant 1 partie de cette liqueur pour 10 parties d'urine, on évite les inconvénients reprochés au réactif d'Almen et de Boettger, notamment la teinte foncée que peut prendre le mélange d'urine et du réactif même en l'absence de sucre. Cet effet est surtout dû à un excès d'alcali.

On peut ainsi déceler avec certitude 0,04 à 0,025 pour 100 de sucre.

Une urine fermentée ne donne plus trace de réaction.

Ehrlich a observé que lorsque à l'urine normale on ajoute son volume d'une solution du dérivé diazoïque de l'acide sulfanilique[1], le mélange ne se colore pas ou prend tout au plus une teinte jaune qui, après addition d'ammoniaque, passe à peine à l'orangé. Dans les mêmes conditions, certaines urines pathologiques prennent une nuance carmin ou rouge écarlate très intense, qui est surtout très apparente dans la mousse. Au bout de quelque temps de repos, les couches supérieures offrent une couleur foncée, verdâtre ou violette.

L'apparition de cette réaction rouge est liée à l'état fébrile. On la constate avec assez de constance dans le typhus vers le milieu de la première semaine. Ehrlich a observé que le phénomène n'est pas provoqué par l'urée, l'acide urique, la créatine, la créatinine, la taurine, l'acide glycocholique, l'acide oxalique, les acides gras volatils, les pigments biliaires, le sucre, l'albumine, l'acide hippurique, la tyrosine, les éthers sulfuriques, acides des phénols, les éthers sulfindoxyliques et scatoxyliques.

Le composé actif qui forme la couleur avec le dérivé diazoïque appartient certainement à la classe des corps réducteurs, car il suffit d'ajouter à l'urine active de petites quantités de corps oxydant (permanganate, chlorure de chaux) pour faire disparaître cette propriété.

Penzoldt préfère conserver à part deux solutions, l'une d'acide sulfanilique dans l'acide azotique étendu à 10 pour 100, l'autre de nitrite de soude. Au moment de l'essai on mélange les deux liquides et on ajoute l'urine, puis l'ammoniaque. En opérant dans ces conditions on a obtenu avec 72 échantillons d'urine normale 14 fois la coloration rouge, 30 fois une coloration jaune-rougeâtre, 27 fois une coloration rouge-jaunâtre et 1 fois une coloration jaune.

Sur 62 échantillons provenant de malades divers, les uns fébricitants, les autres pas, on a trouvé 25 fois la coloration rouge, 16 fois la coloration jaune-rougeâtre, 19 fois la coloration rouge-jaunâtre et 2 fois la coloration jaune. Sur ce nombre, 13 colorations rouges, 10 colorations

1. Pour préparer le réactif, Ehrlich ajoute de l'acide sulfanilique en excès à un demi-litre d'eau fortement acidulée avec de l'acide nitrique pur, et verse dans le mélange une solution de nitrite de soude.

jaune-rougeâtre et 6 colorations rouge-jaunâtre appartiennent à des fiévreux.

En employant une solution aqueuse du dérivé diazoïque de l'acide sulfanilique pur et cristallisé

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} SO^3 \\ Az^2 \end{matrix} \right\rangle,$$

on obtient dans la plupart des cas avec l'urine normale ou pathologique de fiévreux et non fiévreux une belle couleur rouge bordeaux, tandis que les mêmes urines ne donnent avec le réactif d'Ehrlich qu'une teinte jaune ou rouge-jaunâtre.

Penzoldt attribue d'après cela la réaction du dérivé diazoïque sur l'urine, après addition d'ammoniaque, à des corps qui se trouvent dans l'urine normale aussi bien que dans l'urine pathologique.

Le même auteur a constaté que l'urine diabétique, qui contient du sucre de raisin, donne avec ce réactif une coloration rouge carmin foncé avec reflets bleuâtres, bien distincte des nuances indiquées plus haut. Le phénomène est encore très sensible avec une teneur en sucre de $0^{gr},1$ pour 100.

L'acide urique ne donne rien; l'acétone et les sucres de canne et de lait, la pyrocatéchine donnent d'autres nuances.

Comme certains aldéhydes, notamment l'acétaldéhyde, fournissent le même phénomène, il semble qu'il s'agit ici d'une réaction aldéhydique.

La phénylhydrazine se combine à la plupart des variétés de sucre sous forme de composés insolubles dans l'eau, jaunes et cristallisables.

La combinaison glucosique se forme lorsqu'on chauffe au bain-marie un mélange de chlorhydrate de phénylhydrazine, d'acétate de soude et de dextrose. On peut utiliser ce fait pour rechercher le sucre dans l'urine, comme on l'a constaté directement (E. Fischer).

Pour l'essai à la phénylhydrazine, on introduit dans un tube à moitié rempli d'eau deux pincées de chlorhydrate de phénylhydrazine et le double environ en volume d'acétate de soude; on chauffe doucement, puis on ajoute la solution à essayer (un volume égal à celui de l'eau); on maintient le tube au bain-marie à 100° pendant 20 minutes, puis on le plonge dans de l'eau froide. Si la quantité de dextrose est notable, on voit se former au bout de quelques minutes un précipité cristallin qui, vu au microscope, se compose d'aiguilles jaunes isolées et d'aiguilles groupées en masses mamelonnées. Dans le cas de très faibles doses de glucose, il convient d'attendre quelques heures avant d'examiner le dépôt formé au microscope. Pour conclure positivement, on ne doit pas tenir compte des grains amorphes jaunes, qui ne font jamais défaut, et rechercher la présence de cristaux isolés ou groupés, fusibles

entre 204 et 205°. On a pu par ce moyen démontrer l'absence de sucre dans la plupart des urines qui, tout en réduisant la liqueur de Fehling à chaud, ne fournissaient pas de précipité d'oxydule.

On obtient également de bons résultats avec les urines des animaux, le sang et les liquides transudés ou exsudés. Dans ces derniers cas, on ajoute au liquide à examiner son volume de sulfate de soude, on porte à l'ébullition, et après filtration on ajoute au liquide filtré chaud du chlorhydrate de phénylhydrazine et de l'acétate de soude. Par refroidissement la combinaison de glucose et de phénylhydrazine cristallise en mélange avec du sulfate de soude dont on la sépare par l'alcool. On a ainsi pu retrouver la glucose dans le sang de l'homme, ainsi que dans beaucoup de liquides d'épanchement.

Recherches sur la nature des corps réducteurs de l'urine autres que la glucose. — Il est facile de démontrer que l'urine normale renferme une ou plusieurs substances réductrices, susceptibles de transformer une certaine quantité d'oxyde cuivrique en oxyde cuivreux lorsqu'on chauffe l'urine avec la liqueur de Fehling. L'oxydule de cuivre formé reste en solution à la faveur de certains principes de l'urine, au lieu de se déposer. A cet effet, l'urine est additionnée d'une certaine quantité de solution de sulfate de cuivre, puis on ajoute la solution alcaline de sel de Seignette, et on chauffe à 100° au bain-marie; le liquide est additionné jusqu'à réaction acide d'acide sulfurique étendu, puis de sulfocyanure d'ammonium, qui fournit un précipité notable de sulfocyanure cuivreux. La pesée de celui-ci, ou la pesée du cuivre qu'il renferme, donne la mesure du pouvoir réducteur, qui équivaut environ à 0,4 de glucose pour 100 d'urine.

Malgré de nombreuses recherches, on ne connaît pas encore positivement à quel corps est due cette réduction. La glucose n'intervient certainement pas seule dans le phénomène, si toutefois elle intervient pour une part. En effet, la fermentation de l'urine n'annule pas le pouvoir réducteur.

Flükicher a mesuré le pouvoir réducteur de l'urine normale en procédant de la façon suivante :

20 centimètres cubes de liqueur de Fehling sont additionnés de 80 centimètres cubes d'eau et de 20 centimètres cubes d'urine normale. Le mélange est porté à l'ébullition, puis on ajoute petit à petit une solution titrée de glucose à 0,5 pour 100, jusqu'à ce que le liquide filtré ait perdu sa couleur bleue et ait pris une teinte jaune clair. La différence entre le volume de la liqueur de Fehling employée et celui de la solution de sucre à 0,5 pour 100 (ces deux solutions sont équivalentes en volumes) donne la mesure du pouvoir réducteur de l'urine. On ne doit pas employer plus de 25 centimètres cubes d'urine humaine et 10

12 centimètres cubes d'urine de chien pour 20 centimètres cubes de liqueur de Fehling. L'urine humaine normale possède d'après ces mesures un pouvoir réducteur équivalent à celui d'une solution de glucose 0,15—0,25 pour 100[1]. L'urine de chien réduit 2 à 3 fois plus fortement. La nature de la nourriture et du genre de vie est sans influence sur cette manière d'être. Dans les affections fébriles le pouvoir réducteur de l'urine augmente de 10 à 20 pour 100.

L'ébullition avec l'acide sulfurique étendu augmente dans la plupart des cas le pouvoir réducteur de 10 à 20 pour 100[2].

L'urine évaporée à température élevée perd les 5/6 de son pouvoir réducteur; évaporée à 60°, elle en perd environ le sixième.

La substance réductrice est soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther. Elle précipite complètement par l'acétate neutre et par l'acétate basique de plomb, incomplètement par la baryte.

On constate en outre que plus on purifie cette substance par des séparations et des précipitations répétées, plus elle acquiert la propriété de réduire la liqueur de Fehling sous la forme d'un liquide rouge foncé, maintenant l'oxydule en solution.

Il semble d'après cela que le produit réducteur possède en outre la propriété de maintenir l'oxydule dissous. L'extrait sirupeux de l'urine traité par des agents oxydants fournit de l'acétone. Tous ces faits ont conduit Flükiger à l'hypothèse que le corps réducteur en question pourrait être un dérivé de l'acide *glycuronique* formé par l'union de cet acide avec un autre principe azoté. L'acide glycuronique se formerait par transformation du glucose contenu dans le sang.

1. Les déterminations du pouvoir réducteur de l'urine normale faites par Salkowski, par la méthode du sulfocyanure cuivreux, ont conduit ce dernier à une valeur plus grande, représentant de 0gr,254 à 0gr,596 de glucose pour 100 d'urine.

On mélange 5 centimètres cubes d'urine, 5 centimètres cubes de lessive de soude (densité =1,34) et 3 à 6 centimètres cubes de solution de sulfate cuivrique à 10 pour 100; on porte à l'ébullition pendant 5 minutes. Le liquide est étendu d'eau, acidulé à l'acide chlorhydrique et amené par dilution à environ 100 centimètres cubes. Le sel cuivreux formé est précipité par un léger excès d'une solution étendue de sulfocyanure de potassium. Après 24 heures on réunit le précipité sur un filtre taré que l'on sèche après lavage à 115° et que l'on pèse. 607 parties de précipité correspondent à 180 parties de glucose anhydre.

La différence en plus des résultats de Salkowski peut être en partie attribuée à l'influence réductrice de l'acide urique et de la créatinine, mais cette part ne peut guère, d'après les résultats de l'expérience, dépasser 1/5 à 1/6 de la réduction totale; le reste est probablement dû aux combinaisons glycuroniques. D'après Munck, l'excès de pouvoir réducteur trouvé par Salkowski est dû à l'influence de l'alcali assez concentré qu'il fait intervenir. Avec la liqueur de Fehling et en faisant usage du chlorure de calcium comme il a été dit plus haut, Munck est arrivé, pour le pouvoir réducteur normal, à des valeurs correspondant à 0,16 à 0,47 en moyenne, 0,3 pour 100 de sucre de raisin.

2. On fait bouillir 50 centimètres cubes d'urine avec 5 centimètres cubes d'acide sulfurique à 25 pour 100 pendant 20 minutes; on neutralise au carbonate de soude et on ramène au volume primitif, et on mesure le pouvoir réducteur en le comparant à celui de l'urine primitive.

L'*acide glycuronique* a été découvert en 1879 par O. Schniedberg et H. Meyer dans les circonstances suivantes : L'urine de chiens auxquels on a administré du camphre contient trois acides : l'acide camphoglycuronique α, $C^{16}H^{24}O^{8} + H^{2}O$, cristallisant en lames brillantes solubles dans 16 à 20 parties d'eau ; l'acide camphoglycuronique β et enfin un acide azoté, probablement l'acide uramido-camphoglycuronique.

Les acides camphoglycuroniques bouillis avec des acides minéraux se dédoublent en un isomère de l'oxycamphre et en acide glycuronique :

$$\underset{\text{Acide camphoglycuronique.}}{C^{16}H^{24}O^{8}} + H^{2}O = \underset{\text{Camphérol.}}{C^{10}H^{16}O^{2}} + \underset{\text{Acide glycuronique.}}{C^{6}H^{10}O^{7}}.$$

L'acide glycuronique ainsi obtenu cristallise en larges lames monocliniques, solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool.

Les solutions aqueuses dévient à droite le plan de la lumière polarisée. En présence d'un excès d'alcali, il dissout l'oxyde cuivrique et le réduit à chaud à l'état d'oxydule sans amener par là de précipitation. C'est un acide bibasique. Il n'est pas douteux que cet acide ne représente un dérivé du glucose, qui, en même temps qu'il se forme, s'associe à des copules organiques dans l'économie.

Mering et Musculus ont observé que l'ingestion d'hydrate de chloral donne lieu à l'apparition dans l'urine d'un acide réduisant les solutions alcalines de cuivre, déviant à gauche le plan de la lumière polarisée et qui, bouilli avec la potasse caustique, se colore en brun en développant une odeur nette de caramel. On a également constaté la présence dans l'urine de semblables composés réducteurs et actifs après administration de nitrobenzol, d'orthonitrotoluène, de bromobenzol, de phénétol, d'anisol, de xylol, de cumol, etc.

L'acide obtenu avec l'hydrate de chloral, acide auquel on a donné le nom d'*acide urochloralique*, a une composition représentée par la formule $C^{8}H^{11}Cl^{3}O^{7}$. Bouilli avec l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique étendu, il se dédouble en fixant de l'eau en alcool éthylique trichloré et en acide glycuronique de Schniedberg :

$$C^{8}H^{11}Cl^{3}O^{7} + H^{2}O = C^{2}H^{5}Cl^{3}O + C^{6}H^{10}O^{7}.$$

Si l'on remplace le chloral ordinaire par l'hydrate de chloral butylique, on voit se former un acide dont la composition répond à la formule $C^{10}H^{15}Cl^{3}O^{7}$, dédoublable en acide glycuronique et en alcool butylique trichloré. Il est à remarquer que pendant cette transformation du chloral en acide urochloralique la fonction aldéhydique a été convertie par réduction en fonction alcoolique.

Spiegel, ayant repris l'étude du jaune indien ou sel magnésien basique

e l'acide euxanthique, est parvenu à dédoubler nettement cet acide uxanthique en euxanthone cristallisable en aiguilles jaunes et en acide lycuronique.

Il suffit à cet effet de chauffer l'acide euxanthique pendant quelques heures à 140° avec de l'eau contenant 2 pour 100 d'acide sulfurique et même avec de l'eau pure. Cette circonstance a permis à l'auteur d'étudier d'une manière plus complète les propriétés de l'acide glycuronique. Cet acide est remarquable par la facilité avec laquelle il se convertit en anhydride (lactone) en perdant 1 molécule d'eau. Il suffit à cet effet de chauffer la solution aqueuse vers 100° :

$$C^6H^{12}O^8 = C^6H^{10}O^7 + H^2O.$$

Il se rapproche sous ce rapport de l'acide saccharinique $C^6H^{12}O^6$, qui en se déshydratant donne la saccharine de Peligot, $C^6H^{10}O^5$. L'acide glycuronique, tout en étant plus oxydé que l'acide saccharinique, possède encore un pouvoir réducteur. C'est un acide aldéhydique ou acétonique. Dans sa formation aux dépens du sucre, un carbinol est converti en carbonyle,

$$CH^2(OH).[CH(OH)]^4.CO\,H + O^2 = H^2O + CO.OH.[CH(OH)]^4.CO\,H,$$

tandis que dans la formation de l'acide saccharinique $C^6H^{12}O^6$ il y a à la fois réduction d'un carbinol et oxydation d'un carbonyle à l'état de carboxyle :

$$\begin{aligned} &CH^2(OH).[CH(OH)]^5.CH(OH).CO\,H \\ &= CH^2(OH).[CH(OH)]^5.CH^2.CO^2H. \end{aligned}$$

L'anhydride glycuronique fond à 167° et cristallise dans le système monosymétrique. Il est soluble dans l'eau, de saveur sucrée, à réaction acide. Il décompose avec effervescence le carbonate de baryte. En liqueur alcaline, il réduit l'oxyde cuivrique et l'oxyde d'argent ammoniacal.

Molisch a découvert et signalé récemment deux nouveaux réactifs du sucre. A 1 ou 0,5 centimètres cubes du liquide à essayer au point de vue de sa teneur en sucre, on ajoute deux gouttes d'une solution alcoolique d'α-naphtol; on agite; le liquide se trouble par le fait de la séparation du naphtol; on y verse une à deux fois son volume d'acide sulfurique monohydraté et on mélange rapidement. Le liquide, dans le cas de la présence du sucre, prend une teinte violet foncé. Après addition d'eau, il se sépare un précipité bleu-violacé, soluble en jaune dans l'alcool et dans l'éther, soluble dans une lessive de potasse avec une nuance

jaune d'or. Cette réaction réussit avec le sucre de canne, le sucre de lait, le sucre de raisin, la levulose, la maltose; elle fait défaut pour l'inosite, la mannite, la mélampyrite, la quercite.

On peut ainsi déceler 0,00001 pour 100 de sucre.

Le thymol employé à la place de l'α-naphtol donne avec les diverses espèces de sucre une réaction colorée analogue et presque aussi sensible. En remplaçant la solution de naphtol par une solution alcoolique à 15 ou 20 pour 100 de thymol et en procédant comme plus haut, on développe une coloration variant du rouge cinabre au rouge carmin, qui passe au rouge carmin pur après addition d'eau. Molisch a cherché à appliquer ces réactifs à la recherche du sucre normal de l'urine. Les résultats ont été positifs même avec de l'urine étendue de 2 à 300 fois son volume d'eau. Les principaux composés organiques contenus dans l'urine, urée, acide urique, créatine, créatinine, xanthine, allantoïne, acide hippurique, acide succinique, le phénol, la pyroratéchine et l'indogène, ne donnent pas de coloration avec l'α-naphtol et le thymol, en présence d'un excès d'acide sulfurique.

On pourrait conclure de ces faits, qui sont exacts, à la présence normale de sucre ou de composés analogues.

Cependant Seegen a fait observer avec raison que l'urine normale fournit une teinte comparable à celle que donnerait une solution de glucose à 0,05 pour 100; ce nombre est bien supérieur à celui trouvé par les expérimentateurs qui par divers procédés ont cherché à déterminer la présence et la dose du sucre normal de l'urine.

Brücke indique 0,001 pour 100; Bence-Jones 0,002 pour 100; Arbeles n'en trouve que 0,02 pour 100.

Il résulte en outre des expériences de Seegen que le blanc d'œuf, le bouillon de viande, la salive buccale, le mucus nasal, fournissent des colorations tout aussi belles que la dextrose sous l'influence de l'α-naphtol ou du thymol et de l'acide sulfurique.

Les matières albuminoïdes putréfiées, albumine, sérine, caséine, peptones, se comportent de même.

Il est donc évident que pour le moment on ne peut avec certitude mettre sur le compte du sucre seul les phénomènes de coloration que présente à un si haut degré l'urine normale.

Thierfelder a dirigé des expériences en vue de rechercher l'acide glycuronique, qui, comme nous l'avons dit plus haut, doit être envisagé comme un terme de transformation dans l'organisme des principes hydrocarbonés, dans l'urine des animaux soumis au régime de l'inanition.

Le foie de lapins soumis à la diète complète pendant 5 à 6 jours ne contient plus de glycogène, 0,275 grammes au plus. Si donc à un semblable sujet qui a épuisé toute sa provision d'hydrate de carbone,

on administre de l'hydrate de chloral, ce dernier corps se retrouvera dans les urines sous forme d'acide urochloralique, dédoublable en alcool trichloré et en acide glycuronique, si toutefois les matières albuminoïdes de l'organisme sont susceptibles de se scinder en principes hydrocarbonés convertis ultérieurement en copule glycuronique.

Après administration de deux doses de 0,5 grammes d'hydrate de chloral, on a trouvé dans l'urine 0,852 grammes d'acide urochloralique correspondant à 0,5 grammes d'acide glycuronique. Or le foie contenait au maximum 0,275 grammes de glycogène.

Après ingestion de diméthyléthylcarbinol, on trouve dans l'urine des lapins un acide glycuronique copulé dont le pouvoir rotatoire spécifique est égal à —39°,0.

Une dose de 2,5 centimètres cubes de cet alcool a produit l'excrétion de 1,79 grammes d'acide glycuronique associé à l'alcool tertiaire. On peut donc admettre que des animaux soumis à l'inanition et exempts de glycogène élaborent des substances hydrocarbonées dont l'origine ne peut être attribuée qu'à des matières albuminoïdes.

Détermination de l'eau et du résidu fixe de l'urine. — L'élimination complète de l'eau de l'urine et la détermination par pesée du résidu fixe est une opération plus délicate et qui exige plus de soins qu'on ne le pensait d'abord, si l'on veut éviter l'altération de certains principes instables et la disparition de certains produits volatils ou décomposables en éléments volatils. Il convient à cet effet de proscrire complètement l'usage de températures élevées, d'opérer l'évaporation à basse température et dans le vide sec et de s'arranger de façon que l'extrait encore humide ne forme pas une couche d'une épaisseur de plus d'un demi-millimètre. Toutes les dispositions remplissant ces conditions conduiront à de bons résultats.

On peut, par exemple, évaporer quelques centimètres cubes d'urine dans le vide sec après les avoir étalés en couche mince sur un verre de montre assez large.

L'extrait étant hygrométrique et attirant l'humidité pendant la pesée à vase ouvert, cette dernière opération doit s'effectuer dans des vases fermés hermétiquement. On peut, par exemple, emprisonner le verre de montre dans un petit vase en verre plat, susceptible d'être recouvert d'une plaque rodée sur les bords supérieurs du vase. Au lieu d'employer un verre de montre, on peut diviser l'urine à évaporer, augmenter sa surface et diminuer l'épaisseur de la couche d'extrait en faisant absorber le liquide sur lequel on opère par un corps poreux bien sec, ponce ou papier à filtre.

Le poids du résidu fixe de l'urine, et par conséquent celui de

qui en forme le complément, varient dans des limites étendues suivant une foule de conditions physiologiques et pathologiques.

Pour l'homme sain le poids du résidu fixe pour 24 heures est compris entre 45 et 65 grammes.

On obtient une valeur approchée du poids des matériaux solides en 24 heures en suivant la règle empirique de Bouchardat, consistant à prendre la densité moyenne de l'urine de 24 heures avec 3 décimales et à multiplier $2^{gr},3$ par les deux derniers chiffres décimaux de cette densité.

La quantité moyenne d'eau de l'urine est de 950 grammes par litre.

Matières minérales. — Le poids moyen des composés minéraux de l'urine par litre est de 16 à 18 grammes (6 à 70 grammes). Sur ces 16 à 18 grammes, 13 environ sont représentés par le chlorure de sodium et 3 à 4 grammes par des sulfates alcalins, des phosphates alcalins et alcalino-terreux, des traces de silice, de fer et d'azotates.

Il est impossible d'obtenir par incinération le poids et la nature exacts des matériaux inorganiques, à cause de la volatilisation consécutive des chlorures alcalins et de la réaction réductrice du charbon sur les sulfates et les phosphates acides.

Pour arriver à de bons résultats, on évapore 50 centimètres cubes d'urine additionnée d'un poids connu de carbonate de soude pur, en quantité suffisante pour rendre alcalines l'urine et ses cendres. Le résidu de l'évaporation est chauffé avec précaution, au-dessous du rouge, dans un creuset couvert, de manière à carboniser la masse.

Le résidu charbonneux est épuisé par l'eau et la solution filtrée est évaporée. Le résidu séché et légèrement calciné donne le poids de la partie soluble des cendres, dont il faudra déduire la soude ajoutée sous forme de carbonate. Il comprend les chlorures, les sulfates et les phosphates alcalins.

Le filtre et le charbon resté dans le creuset sont entièrement brûlés et les cendres formées de phosphates alcalino-terreux, de carbonates alcalino-terreux, d'oxyde de fer et de silice constituent la partie insoluble. Les deux poids trouvés sont additionnés et la somme est diminuée du poids de carbonate de soude ajouté.

Au lieu de soumettre ces deux résidus minéraux à une analyse quantitative complète, on peut doser sur des portions différentes d'urine les principaux acides (acide sulfurique, phosphorique, chlorhydrique) et les principales bases (soude, potasse, chaux, magnésie).

Dosage du chlore des chlorures. — On peut doser directement le chlore des chlorures alcalins au moyen du procédé de Volhardt :

10 centimètres cubes d'urine versés dans une fiole de 100 grammes sont étendus d'environ 60 centimètres cubes avec de l'eau; on ajoute

10 centimètres cubes d'acide azotique pur (densité = 1,2) et 15 centimètres cubes d'une solution de nitrate d'argent titrée de façon à correspondre à 0gr,001 de sel marin par centimètre cube. Après agitation on remplit le matras jusqu'au trait (100 centimètres cubes); on filtre sur un filtre sec et on prélève 80 centimètres cubes du liquide filtré que l'on introduit dans une fiole d'un quart de litre; on ajoute 5 centimètres cubes de solution d'alun ferrique pur, exempt de chlore, et on détermine l'excès de nitrate d'argent au moyen d'une solution titrée de sulfocyanure d'ammonium correspondant volume à volume à la solution argentique[1].

La méthode de Volhardt réussit très bien avec l'urine humaine acidulée avec 4 centimètres cubes pour 10 d'acide azotique. L'urine de chien noircit très rapidement après addition de nitrate d'argent, à cause de la présence des hyposulfites. Il convient alors de procéder comme il suit :

Dans une fiole de 100 grammes on introduit 10 centimètres cubes d'urine, 20 à 30 gouttes d'acide azotique (densité = 1,185), 2 centimètres cubes de solution d'alun ferrique et 10 à 25 gouttes de permanganate à 8 ou 10 pour 100. Après décoloration, on ajoute un volume connu et en excès d'une solution *décinormale* de nitrate d'argent (1 centimètre cube = 0,00355 de chlore = 1 centimètre cube solution décinormale de sulfocyanure d'ammonium). La fiole est remplie jusqu'au trait, et, après mélange homogène, on filtre sur un filtre sec et on détermine l'excès de solution d'argent au moyen du sulfocyanure décinormal sur 50 ou 80 centimètres cubes du liquide filtré. Le permanganate a eu pour effet d'oxyder et de détruire les principes contenus dans l'urine de chien, qui noircissent et sulfurent le nitrate d'argent. Ce procédé est applicable au dosage du chlore dans l'urine des animaux et dans d'autres liquides de l'organisme. Au lieu d'opérer directement sur l'urine, on peut faire usage des cendres obtenues en évaporant au bain-marie 10 centimètres cubes d'urine avec addition de 2 grammes de salpêtre et de 3 grammes de carbonate de soude, puis en calcinant avec précaution le résidu, auquel on peut ajouter au besoin du sable siliceux pur pour éviter la déflagration.

Soufre de l'urine. — Le soufre se trouve dans l'urine sous plusieurs formes : acide sulfurique combiné aux bases minérales; acide sulfu-

1. On dissout 6 grammes de sulfocyanure d'ammonium dans 1100 centimètres cubes d'eau, on mesure la dose correspondant à 10 centimètres cubes de nitrate d'argent et on étend après calcul avec la quantité nécessaire d'eau pour établir l'équivalence.

La méthode de Mohr, dosage direct du chlore avec solution de nitrate d'argent titrée et indicateur au chromate de potasse, ne fournit pas de bons résultats avec l'urine, vu que le chromate ne précipite pas immédiatement l'excès de nitrate d'argent. On est ainsi conduit à verser trop de liqueur titrée et les résultats sont trop forts.

rique à l'état de sels de divers éthers sulfuriques acides; acide hyposulfureux, sulfocyanure, etc.

Sur une première portion on dose le soufre total en calcinant le résidu de l'évaporation d'un volume connu d'urine avec un mélange de carbonate de soude et de salpêtre. Le résidu dissous dans l'eau et acidulé à l'acide chlorhydrique est précipité par le chlorure de baryum, à chaud.

Sur une seconde portion on dose l'acide sulfurique à l'état de sulfate métallique et d'éther sulfurique acide. A cet effet, 100 centimètres cubes d'urine filtrée sont additionnés de 10 centimètres cubes d'acide chlorhydrique (densité $=1,12$); on chauffe pendant un quart d'heure à l'ébullition, à feu nu; on ajoute ensuite un excès de chlorure de baryum et on continue à chauffer au bain-marie, jusqu'à ce que le sulfate de baryte soit entièrement déposé. Au bout de 24 heures, on recueille le sulfate de baryte sur filtre, et on le pèse après lavage, dessiccation et incinération du filtre avec les précautions usitées et connues. L'ébullition préalable à feu nu avec l'acide chlorhydrique a pour but de provoquer le dédoublement des éthers sulfuriques acides. On arrive au même résultat en chauffant au bain-marie bouillant pendant un temps suffisant (1 à 2 heures) le mélange d'urine, d'acide chlorhydrique et de chlorure de baryum.

Dans une troisième portion de l'urine, on ajoute de l'acide chlorhydrique et on fait bouillir pour chasser l'acide sulfureux provenant de la décomposition de l'acide hyposulfureux. On évapore ensuite et on dose la totalité de soufre, moins SO^2 provenant des hyposulfites, en calcinant avec du carbonate de soude et du salpêtre.

La différence des résultats donnés par la première et la troisième analyse permet de calculer l'acide hyposulfureux ou le soufre de l'acide hyposulfureux, qui correspond au double de la différence des déterminations de soufre n° 1 et n° 3.

L'acide sulfurique à l'état de sulfate métallique se détermine en précipitant l'urine à chaud par le chlorure de baryum, sans addition préalable d'acide chlorhydrique. Le précipité recueilli sur filtre est d'abord lavé à l'eau pure, puis à l'eau acidulée à l'acide chlorhydrique, pour dissoudre le phosphate barytique.

La différence entre l'acide sulfurique total obtenu par le n° 2 et l'acide sulfurique des sulfates métalliques donné par le n° 4 fournit l'acide sulfurique correspondant aux sels d'éthers sulfuriques.

Dosage de l'acide phosphorique. — On effectue généralement ce dosage en titrant au moyen d'une solution normale d'acétate d'urane, après addition à l'urine d'acide acétique et d'acétate de soude. Le terme de la réaction est indiqué par la coloration rouge que prend une goutte prélevée, sous l'influence du cyanure jaune, dès qu'il y a un excès sen-

sible d'acétate d'urane. Le phosphate d'urane qui se précipite est insoluble dans l'eau chargée d'acide acétique.

On peut déterminer la dose des phosphates alcalino-terreux en les précipitant par le carbonate de soude, filtrant le précipité et le redissolvant après lavage dans un peu d'acide chlorhydrique; on dose ensuite l'acide phosphorique par titrage.

Dosage des alcalis et des oxydes alcalino-terreux. — On évapore dans une capsule en platine 100 ou 50 centimètres cubes d'urine[1] additionnée de 3 à 4 grammes de sulfate d'ammoniaque, et on incinère en mouillant de temps en temps la cendre avec de l'acide sulfurique concentré et en chauffant à nouveau jusqu'à ce que celle-ci soit blanche. On dissout la cendre dans l'acide chlorhydrique étendu et chaud, on précipite par l'eau de baryte. La baryte est ensuite enlevée au moyen du carbonate d'ammoniaque additionné d'ammoniaque. En évaporant à sec et en chassant les sels ammoniacaux, on a les alcalis comme résidu sous forme de chlorures que l'on pèse. La séparation et le dosage du potassium et du sodium s'effectuent à la manière ordinaire au moyen du chlorure platinique.

Les oxydes alcalino-terreux sont recherchés et déterminés dans les cendres par les méthodes analytiques ordinaires, après que l'on a séparé préalablement l'acide phosphorique.

Dépôts et calculs. — Les dépôts qui prennent naissance après refroidissement dans l'urine acide sont généralement composés d'urates et d'acide urique libre, ainsi que de mucus et de débris d'épithélium. Ils contiennent très rarement de l'acide hippurique, de la xanthine et de la cystine. Dans les cas d'alcalinité faible, ils peuvent renfermer de l'oxalate et du phosphate de chaux.

Les urines alcalines, déjà troubles au moment de la miction, contiennent en suspension et déposent du carbonate et du phosphate de chaux, de l'oxalate de chaux, du phosphate ammoniaco-magnésien[2].

Les calculs ou concrétions urinaires sont formés de couches concentriques de consistance et de composition souvent différentes, disposées autour d'un noyau central. Ils sont constitués soit par de l'acide urique, de l'urate acide d'ammoniaque, soit par de l'oxalate de chaux ou du phosphate de chaux, plus rarement par de la xanthine et de la cystine.

1. Suivant sa densité.
2. L'alcalinité des urines est toujours produite par la formation de carbonate d'ammoniaque aux dépens de l'urée, sous l'influence d'un ferment figuré.

Sueur.

Il est difficile de se procurer pour l'étude chimique des quantités notables de sueur. Il a cependant été possible de déterminer la nature des principaux corps entrant dans la composition de cette excrétion, soit en recueillant la sueur au moyen de tissus de toile préalablement bien lavés, soit même en provoquant artificiellement un écoulement abondant de liquide par l'emploi de moyens artificiels, tels que les bains de vapeur, etc.

Le suint qui imprègne la toison du mouton peut également servir à des recherches de ce genre : il est formé par un mélange provenant des glandes sudoripares et des glandes sébacées disposées autour de la racine du poil.

La partie soluble du suint de mouton est très riche en potasse, combinée à divers acides minéraux et organiques; la soude, au contraire, ne s'y rencontre qu'en proportions relativement faibles. Buisine a constaté dans le résidu solide de l'extrait aqueux : 7,1 pour 100 d'acide acétique; 4 pour 100 d'acide propionique; 2,6 pour 100 d'acide benzoïque; 2,5 pour 100 d'acide lactique; 1 pour 100 d'acide caprique. On a également signalé la présence des acides butyrique, valérique, caproïque, œnantique, oléique, stéarique, cérotique, de l'acide phénolsulfurique, de l'acide sarcolactique, de l'acide succinique, de l'acide oxalique, de l'acide urique, de la leucine, de la tyrosine, du carbonate d'ammoniaque (urée transformée), du carbonate de potasse et des matières colorantes de l'urine.

Au moyen du réactif de Weyl, Capranica a décelé la présence de la créatinine dans la sueur d'un homme sain soumis à des bains de vapeur. La sueur évaporée dans le vide donne un résidu qui est épuisé par l'alcool absolu; on filtre, on évapore, et l'on ajoute à la dissolution du second résidu du nitroprussiate de soude et de la potasse étendue.

On a longtemps attribué à la sueur une réaction acide. En effet, si l'on frotte sur la peau recouverte de sueur un papier bleu de tournesol, celui-ci rougit. D'après Trümpy, le phénomène est dû, non à la sueur proprement dite, mais au mélange de l'exsudation des glandes sébacées. Si l'on a soin de bien laver une surface cutanée successivement avec du savon, du vinaigre, de l'alcool, de l'éther et de l'eau, on peut constater, en y provoquant une excrétion de sueur, que les gouttes qui perlent ont une réaction plutôt alcaline qu'acide. Les variations observées dans la réaction des diverses sueurs tiennent à l'influence plus ou moins prépondérante des deux facteurs : sueur proprement dite et sécrétion sébacée.

Le creux de la main est dépourvu presque entièrement de glandes sébacées; aussi, lorsqu'on y développe une hyperexcrétion de sueur, par injection sous-cutanée de pilocarpine, voit-on la réaction alcaline s'établir dès le début et persister jusqu'au bout.

Le résidu sec de la sueur, dont la proportion peut varier dans des limites assez étendues (0,5 à 1,4 pour 100), renferme 50 pour 100 de chlorures alcalins, notamment de chlorure de sodium; aussi la saveur de la sueur est-elle sensiblement salée. On y trouve encore des traces de phosphate de soude, de phosphates de chaux et de magnésie, de sulfate de soude et du fer.

Tissus de l'organisme.

1° TISSU MUSCULAIRE.

Les muscles sont des organes mous, contractiles sous l'influence d'excitations parties des centres nerveux et transmises par les filets nerveux qui s'y dirigent. Leur structure histologique est assez complexe. A côté de la fibre musculaire proprement dite, qui donne à l'organe sa fonction spéciale et caractéristique, on y trouve du tissu cellulaire interstitiel reliant les divers faisceaux de fibres, des fibres élastiques et ligamenteuses qui forment les parties tendineuses par lesquelles les fibres s'attachent aux organes sur lesquels elles doivent agir, du tissu adipeux, les ramifications des vaisseaux sanguins artériels et veineux, et enfin celles des nerfs.

Nous ne nous occuperons ici et au point de vue chimique seulement que de la fibre musculaire proprement dite; celle-ci est formée du sarcolemme ou enveloppe élastique et d'un contenu contractile dans lequel on observe quelques noyaux.

Brücke a fait voir que ce contenu contractile lui-même se compose d'un liquide homogène, monoréfringent, et d'une partie solide biréfringente, composée d'éléments (*disdiaklasten* de Brücke) réunis en prismes. Les prismes musculaires sont eux-mêmes groupés les uns à côté des autres, leur grand axe étant dirigé dans le sens de l'axe de la fibre. Les diverses couches de prismes superposées sont séparées par les couches de plasma homogène. De là naît l'apparence striée des fibres.

Le plasma homogène et fluide de l'intérieur des muscles contient une substance spontanément coagulable, comme la fibrine du sang, et à laquelle Kühne, qui l'a isolée le premier, donne le nom de *myosine*.

Pour obtenir la myosine, on doit procéder de la manière suivante : L'animal est sacrifié et saigné. On se sert de préférence d'un animal à sang froid, chez lequel la rigidité cadavérique des muscles, qui est

due à une altération chimique du contenu de la fibre, s'établit moins vite. Les muscles sont lavés par circulation artificielle d'eau salée à 1/2 pour 100, jusqu'à élimination de tout le sang; ils sont alors détachés, réunis en paquets que l'on enveloppe de linge et que l'on soumet à un froid de — 7° pour amener promptement leur congélation.

On peut alors les découper en tranches minces, facilement pulvérisables (en employant des instruments refroidis).

Cette poudre est dégelée à une température très peu supérieure à 0°, et fortement exprimée dans un nouet de linge. Le liquide qui passe est filtré à 0° sur du papier humecté d'eau salée à 1/2 pour 100. Sa réaction est faiblement alcaline, sa consistance est sirupeuse, non filante. En laissant la température s'élever à quelques degrés au-dessus de zéro, on le voit se coaguler et déposer une matière gélatineuse qui se contracte. La myosine insoluble de Kühne est donc déjà le résultat d'une première altération d'un principe contenu dans le plasma, et sa séparation rappelle manifestement celle de la fibrine formée au sein du plasma sanguin. Une température de 40°, l'addition d'eau, de sel, provoquent immédiatement la coagulation du plasma.

La myosine est neutre, insoluble dans l'eau, soluble dans les acides et les alcalis très étendus, ainsi que dans les solutions de sel marin à 5 ou 10 pour 100.

Cette dernière propriété peut être utilisée pour la préparation de la myosine. La viande fraîche lavée à l'eau est broyée avec du sel marin. On ajoute assez d'eau pour former une solution à 10 pour 100. Après expression et filtration, on étend de beaucoup d'eau, afin de précipiter la myosine.

La solution dans l'eau salée, à 10 pour 100, se coagule vers 60°, et précipite aussi par addition d'un excès de sel marin.

Sous l'influence des acides étendus, la myosine se convertit rapidement en syntonine, qui ne se distingue du corps d'origine que par son insolubilité dans les solutions de chlorure de sodium à 10 pour 100.

La myosine, comme la syntonine qui en dérive, est une véritable matière albuminoïde; elle présente les caractères généraux des corps de cette classe. (Voir t. VI, p. 194 et 213.)

Danilewsky prépare la myosine en traitant la viande exempte de graisse et de tendons, finement hachée et lavée à l'eau (viande blanche de veau ou de lapin) par une solution à 10 ou 20 pour 100 de sel ammoniac et en exprimant. Le liquide filtré est épais, opalescent, non filant. Versé goutte à goutte dans l'eau distillée, il fournit la myosine sous la forme d'un coagulum peu consistant. Ce coagulum lavé avec une proportion modérée d'eau est de la myosine et offre les caractères suivants :

1° Elle s'unit aux acides minéraux, 3,17 à 4,87 pour 100 de son poids sec, suivant l'animal qui a fourni la myosine.

On peut fonder sur ce fait un procédé commode de préparation. La viande hachée finement et délayée en pâte dans l'eau est divisée en deux portions égales. A l'une on ajoute assez d'acide chlorhydrique pour que la tropéoline OO indique une réaction acide. On réunit ensuite les deux portions et on abandonne le mélange à lui-même pendant quelque temps; enfin on neutralise après filtration. Le précipité qui se forme est de la myosine pure.

2° La myosine contient toujours de la chaux, de la magnésie et de l'acide phosphorique. La cendre est alcaline et ne cède à l'eau que de la chaux hydratée. Il reste après son lavage du phosphate de chaux, du phosphate de magnésie et du sulfate de chaux.

3° La myosine ne s'unit pas aux alcalis.

4° La pepsine acide la convertit rapidement et entièrement en peptone, tandis que la trypsine alcaline ne la modifie que lentement et incomplétement.

La syntonine, qui ne se distingue de la myosine que par son insolubilité dans le sel ammoniac à 10-20 pour 100°, fixe également des acides minéraux (2,8 à 4,36 pour 100). Les cendres sont neutres et renferment de la chaux, de la magnésie et de l'acide phosphorique.

Si l'on chauffe pendant quelques heures à 40° une solution de myosine ne contenant que la moitié de l'acide chlorhydrique absorbable par la substance protéique (solution préparée comme il est dit plus haut), il se forme très peu de syntonine; la proportion de ce corps augmente avec la température employée.

Après l'application d'une température de 55°, le précipité obtenu par neutralisation est composé uniquement de syntonine. Une partie de la chaux est enlevée par ce traitement et reste dans le liquide neutralisé.

La dose d'acide nécessaire à la transformation complète en syntonine est celle qui correspond à la chaux qui disparaît lors de la transformation.

Si l'on fait agir de grandes quantités d'eau sur la myosine, elle perd sa solubilité dans le sel ammoniac à 10-20 pour 100, dans l'acide chlorhydrique à 0,1 pour 100 et dans de l'eau de chaux. Les cendres ne sont alors plus alcalines.

La syntonine se transforme aussi par un contact prolongé avec l'eau en un corps insoluble dans l'acide chlorhydrique et l'eau de chaux, soluble dans les lessives à 0,1 pour 100 et précipitable de ses solutions sous le même état. Cependant une solution alcaline de syntonine insoluble conservée pendant longtemps à 35°-40° donne par neutralisa-

tion un précipité de syntonine ordinaire, soluble dans l'eau de chaux et l'acide chlorhydrique.

Ce sont ces faits qui ont amené Danilewsky à trouver la transformation de la syntonine en myosine.

Lorsqu'on fait passer de la viande maigre broyée et lavée à l'eau à travers un tamis dont les mailles ont une surface de 1 millimètre carré, qu'on traite la masse par une quantité insuffisante d'acide chlorhydrique dissous dans beaucoup d'eau et qu'on élimine par lavage la myosine chlorhydrique dissoute, on obtient comme résidu le système des casiers musculaires de W. Krause (*muskelkästchen*), mélangé à un peu de tissu nerveux et vasculaire, sous la forme d'une masse gélatineuse.

La myosine fournit une cendre alcaline, tandis qu'avec le résidu privé de myosine on obtient une cendre fournissant une solution aqueuse acide, dont l'acidité est due à de l'acide phosphorique.

La partie des cendres insoluble est formée de phosphate de chaux et de magnésie. Ces résultats conduisent à penser que le muscle privé de myosine pourrait bien contenir de la lécithine.

En effet, l'alcool chaud, ou un mélange d'éther et d'alcool, enlève au résidu débarrassé de myosine un corps d'apparence grasse, qui se comporte comme la lécithine. La masse musculaire épuisée par l'alcool chaud ne donne plus à l'incinération que des traces d'acide phosphorique.

700 grammes de muscle ayant fourni 1,5 à 2,0 grammes de lécithine, on ne peut attribuer la présence de ce corps aux filets nerveux qui se ramifient dans l'organe.

Les fibres simplement lavées à l'eau sont biréfringentes; la substance privée de myosine, mais non de la lécithine, n'offre plus qu'une double réfraction faible; enfin, après élimination de la lécithine le pouvoir biréfringent a totalement disparu, ainsi que l'apparence striée et la structure prismatique. La masse présente alors les caractères d'un agrégat en fibres de grains réfringents.

Les fibres privées de myosine soumises à ébullition avec de l'eau à 100°, pendant 1 heure, acquièrent également la structure granuleuse. De tous ces faits il résulte que les agents qui provoquent la dissolution de la lécithine font disparaître la structure prismatique et réduisent leurs parois en gros grains réguliers.

La lécithine est donc un principe important de la fibre musculaire. Combinée à une matière albuminoïde peu soluble dans l'acide chlorhydrique étendu, elle sert à la structure des casiers ou des prismes qui composent la fibre.

On sait que, suivant l'agent employé, on peut résoudre les faisceaux musculaires en disques ou en fibrilles.

En examinant cette question de près, il ressort clairement que tous les dissolvants de la lécithine (alcool, éther alcoolisé, acide chromique) partagent les faisceaux musculaires en fibrilles, tandis que les agents qui attaquent de préférence les matières albuminoïdes (acides, suc gastrique, soude) résolvent les faisceaux en disques. Dans ce dernier cas, ce sont les parois longitudinales des casiers et la myosine qui entrent en dissolution; dans le premier, ce sont les parois transversales de lécithine qui disparaissent.

Les observations de C. Schipilof et A. Danilewsky prouvent de plus que c'est à la myosine qu'il convient d'attribuer le pouvoir biréfringent. La double réfraction de la myosine disparaît entièrement lorsque, sous l'influence d'un acide chlorhydrique un peu fort (2 pour 100) et d'une température de 60-70°, la myosine a été convertie en syntonine.

D'autre part, si l'on provoque la transformation de la myosine en syntonine par un acide chlorhydrique plus faible, et à 40-50°, la biréfringence subsiste, bien que diminuée. La biréfringence paraît donc liée à un état physique particulier de la myosine et de la syntonine. On sait par les travaux de Danilewsky que la syntonine peut être convertie en myosine [1].

Si l'on effectue cette transformation inverse avec de la syntonine non douée du pouvoir biréfringent, la myosine obtenue est également dépourvue de ce pouvoir. Il existe donc deux myosines et deux syntonines, les unes biréfringentes et les autres pas.

Le sarcolemme des muscles est formé par des substances entièrement digestibles par la trypsine.

En se fondant sur le fait que la myosine est précipitée de ses solutions salées par une petite quantité d'acide et se redissout dans un excès, Catherine Schipitoff donne une théorie de la rigidité cadavérique et de sa disparition ultérieure.

La régidité serait provoquée par la précipitation de la myosine, sous l'influence de petites quantités d'acide formé par fermentation, et sa disparition ultérieure serait la conséquence de la redissolution, sous l'influence d'un excès d'acide.

D'autres savants (Keigler, Klemptner, Grubert) attribuent la rigidité cadavérique à une coagulation du contenu des fibres musculaires, sous l'influence d'un ferment analogue au ferment de coagulation du sang.

L'*extrait aqueux de viande* obtenu en épuisant la viande fraîche,

1. A une solution de syntonine dans l'eau de chaux on ajoute jusqu'à saturation du sel ammoniac. Ce liquide épais, opalescent et alcalin est neutralisé par l'acide acétique dilué et versé goutte à goutte dans l'eau distillée. Il se sépare peu à peu des coagulums mous analogues à ceux que donne la myosine. Le produit ainsi obtenu se coagule à la même température que la myosine directe et donne comme elle une cendre alcaline.

finement hachée ou broyée par l'eau froide d'abord, puis par l'eau tiède, renferme un assez grand nombre de principes organiques, parmi lesquels on a signalé : 1° une espèce de caséine ou albuminat qui se sépare par acidulation du liquide; 2° deux albumines coagulables, l'une à 45° et l'autre à 75°[1]; 3° des principes cristalloïdes ou de composition plus simple, tels que la créatine, la créatinine, la sarcine, l'hypoxanthine, la xanthine, la taurine, de l'urée, de l'acide inosique, de l'inosite, du glycogène, de la dextrine, de l'acide sarcolactique et divers acides gras volatils.

Nous nous arrêterons à ceux de ces corps qui n'ont pas encore été décrits ailleurs.

Pour isoler les divers principes définis contenus dans l'extrait aqueux de viande, on peut opérer comme il suit :

La solution aqueuse est obtenue par digestion suivie d'expression de la viande hachée avec de l'eau froide d'abord, puis avec de l'eau tiède, auxquelles on a ajouté un peu d'acide cyanhydrique pour prévenir les altérations putrides. Le liquide est coagulé par la chaleur, filtré, précipité par l'eau de baryte qui sépare l'acide phosphorique, filtré à nouveau, et débarrassé de l'excès de baryte au moyen d'un courant d'acide carbonique, puis concentré dans le vide ou au bain-marie, et amené à un volume très réduit. Il dépose alors la majeure partie de la créatine, sous forme de cristaux, lorsqu'on l'abandonne dans un endroit frais.

L'eau mère additionnée d'alcool laisse précipiter la sarcine, la taurine et la dextrine. Les lactates et la créatinine restent dans la liqueur.

On peut aussi précipiter successivement l'eau mère de la créatine par l'acétate neutre de plomb, l'acétate basique de plomb et l'acétate de mercure. Les eaux mères de cette dernière précipitation dépouillées de mercure et de plomb par l'hydrogène sulfuré et concentrées à un petit volume donnent encore des cristaux de créatine.

L'inosite et la xanthine se trouvent associées à l'oxyde de plomb dans le précipité fourni par le sous-acétate de plomb.

Le précipité mercurique contient de la xanthine et de l'hypoxanthine.

Suivant Meissner, l'extrait de viande purifié par coagulation et précipitation par la baryte donne par l'acétate de plomb ammoniacal un précipité qui, décomposé en suspension dans l'eau par l'hydrogène sulfuré, donne une matière sucrée, précipitable sous forme de sucrate par l'alcool et la potasse, et réduisant la liqueur de Fehling.

Créatine, $C^4H^9Az^3O^2 . H^2O$. — Elle se trouve dans le suc musculaire

1. L'albumine coagulable à 45° ne se sépare que dans un milieu neutre ou légèrement acide. Sa proportion est assez constante, 1/2 pour 100 de muscle frais. Elle disparaît presque entièrement pendant l'inanition.

des mammifères, des oiseaux, des amphibies, des poissons. Ce suc en contient des proportions variables avec l'espèce : cheval 0,070 pour 100 de muscle, poule 0,35 pour 100.

Elle cristallise en prismes incolores, monocliniques, contenant une molécule d'eau de cristallisation éliminable à 100°. Elle est soluble dans 74,4 parties d'eau à la température ordinaire, et dans 9410 parties d'alcool absolu froid. Sa saveur est faible, sa réaction est neutre.

Chauffée au-dessus de 100°, elle fond et se décompose en donnant des produits ammoniacaux.

Une solution de créatine évaporée au bain-marie avec de l'acide chlorhydrique concentré laisse un résidu de chlorhydrate de créatinine. Dans cette réaction, il y a transformation moléculaire et perte d'une molécule d'eau :

$$\underset{\text{Créatine.}}{C^4H^9Az^3O^2} = H^2O + \underset{\text{Créatinine.}}{C^4H^7Az^3O}.$$

Par ébullition avec l'eau de baryte, la créatine se dédouble, en fixant de l'eau, en urée et en sarcosine ou méthylglycocolle :

$$\underset{\text{Créatine.}}{C^4H^9Az^3O^2} + H^2O = \underset{\text{Urée.}}{CH^4Az^2O} + \underset{\text{Sarcosine.}}{C^3H^7AzO^2}.$$

Il se forme en même temps de la méthylhydantoïne $C^4H^6Az^2O^2$ par perte d'ammoniaque :

$$C^4H^9Az^3O^2 = AzH^3 + C^4H^6Az^2O^2.$$

La sarcosine se formant par l'action de la méthylamine sur l'acide monochloracétique doit être envisagée comme du méthylglycocolle $CH^2 \begin{cases} AzH \,.\, CH^3 \\ CO^2H \end{cases}$.

D'autre part, la créatine a été obtenue par union directe de la sarcosine avec la cyanamide. Il suffit d'abandonner dans un endroit frais une solution saturée de sarcosine additionnée de cyanamide et d'un peu d'ammoniaque.

Ces réactions fixent nettement la constitution de la créatine, que l'on est amené à envisager comme la méthylglycocyamine :

$$\underset{\text{Cyanamide.}}{C \begin{cases} AzH \\ AzH \end{cases}} + \underset{\text{Sarcosine.}}{CH^2 \begin{cases} AzH \,.\, CH^3 \\ CO^2H \end{cases}} = \underset{\text{Créatine.}}{C \begin{cases} AzH \\ AzH^2 \\ Az(CH^3) \,.\, CH^2 \,.\, CO^2H \end{cases}}\ ^{1}.$$

1. La glycocyamine résulte de l'union de la cyanamide avec le glycocolle :

$$C \begin{cases} AzH \\ AzH \end{cases} + CH^2 \begin{cases} AzH^2 \\ CO^2H \end{cases} = C \begin{cases} AzH \\ AzH^2 \\ AzH \,.\, CH^2 \,.\, CO^2H. \end{cases}$$

Avec cette constitution, le dédoublement de la créatine en urée et sarcosine se représente par l'équation

$$\mathrm{C}\begin{cases}\mathrm{AzH}\\ \mathrm{AzH^2}\\ \mathrm{Az(CH^3).CH^2.CO^2H}\end{cases} + \mathrm{H^2O} = \mathrm{CO}\begin{cases}\mathrm{AzH^2}\\ \mathrm{AzH^2}\end{cases} + \mathrm{AzH(CH^3).CH.CO^2H}$$

et sa transformation en créatinine par l'équation

$$\mathrm{C}\begin{cases}\mathrm{AzH}\\ \mathrm{AzH^2}\\ \mathrm{Az(CH^3).CH^2.CO^2H}\end{cases} = \mathrm{C}\begin{cases}\mathrm{AzH}\\ \mathrm{AzH}\text{———}\\ \mathrm{Az(CH^3).CH^2.CO}\end{cases} + \mathrm{H^2O}.$$

Bouillie avec de l'oxyde de mercure, la créatine se transforme en méthylguanidine et acide oxalique :

$$\mathrm{C}\begin{cases}\mathrm{AzH}\\ \mathrm{AzH^2}\\ \mathrm{Az(CH^3).CH^2.CO^2H}\end{cases} + \mathrm{O^2} = \underset{\text{Méthylguanidine.}}{\mathrm{C}\begin{cases}\mathrm{AzH}\\ \mathrm{AzH^2}\\ \mathrm{AzH(CH^3)}\end{cases}} + \underset{\text{Acide oxalique.}}{\begin{matrix}\mathrm{CO^2H}\\ |\\ \mathrm{CO^2H}\end{matrix}}$$

La créatine forme des combinaisons cristallisables avec les acides :

$$\mathrm{C^4H^9Az^3O^2.AzO^3H}; \quad \mathrm{C^4H^9Az^3O^2.HCl}; \quad \mathrm{(C^4H^9Az^3O^2)^2SO^4H^2}.$$

On connaît également des combinaisons métalliques, telle que

$$\mathrm{C^2H^7(Hg)Az^3O^2}.$$

Créatinine, $\mathrm{C^4H^7Az^3O}$ ou $\mathrm{C}\begin{cases}\mathrm{AzH}\\ \mathrm{AzH}\text{———}\\ \mathrm{Az(CH^3).CH^2.CO}\end{cases}$. — Elle se trouve toute formée dans l'urine; nous avons vu comment on pouvait l'isoler de cette excrétion.

On l'obtient en évaporant des solutions de créatine avec des acides minéraux (ClH ou $\mathrm{SO^4H^2}$).

Elle se présente sous forme de prismes monocliniques. Soluble dans 11,5 parties d'eau à 16°, plus soluble à chaud, soluble dans 102 parties d'alcool absolu. Sa réaction est faiblement alcaline.

Une solution de créatinine additionnée d'ammoniaque ou d'hydrate de chaux et abandonnée à elle-même donne de la créatine par fixation d'eau.

Chauffée à 100° en tube scellé avec de l'hydrate de baryte, la créatine

se dédouble en ammoniaque et en méthylhydantoïne :

$$\begin{array}{l} \diagup\!\!\diagup AzH \\ \text{Є}-Az \\ \diagdown Az(\text{Є}H^3).\text{Є}H^2.\text{Є}\Theta \end{array} + H^2\Theta = \text{Є}\Theta \begin{array}{l} \diagup AzH \\ \diagdown Az(\text{Є}H^3).\text{Є}H^3.\text{Є}\Theta \end{array} + AzH^3.$$

Méthylhydantoïne [1].

L'oxyde de mercure bouilli avec une solution de créatinine donne, comme avec la créatine, de l'acide oxalique et de la méthylguanidine.

En solution alcoolique, la créatinine s'unit à l'iodure d'éthyle pour donner par son groupe d'amine tertiaire l'iodure d'un ammonium éthylé :

$$\begin{array}{l} \diagup\!\!\diagup AzH \\ \text{Є}-AzH \\ \diagdown Az\ (\text{Є}H^3).\text{Є}H^2.\text{Є}\Theta, \\ \quad \diagdown\!\diagdown \text{Є}H^3 \\ \quad\ \diagdown I \end{array}$$

que l'oxyde d'argent convertit en base hydroxylée.

Le chlorhydrate de créatinine, $\text{Є}^4H^7Az^3\Theta.HCl$, est très soluble dans l'eau, moins soluble dans l'alcool; il cristallise en prismes.

La créatinine constitue une base assez énergique, qui déplace l'ammoniaque des sels ammoniacaux. Ses combinaisons avec les acides sont généralement cristallisables.

Elle s'unit également aux sels. Parmi ces composés, le chlorozincate de créatinine, $(\text{Є}^4H^7Az^3\Theta)^2.ZnCl^2$, est caractéristique, à cause de sa faible solubilité dans l'eau et dans l'eau alcoolisée.

Nous avons déjà vu (*Urine*) l'usage que l'on fait de cette propriété pour séparer la créatinine (voir aussi *Créatinine dans l'urine* pour les caractères analytiques de ce corps).

Si à une solution aqueuse de créatinine on ajoute du carbonate de soude, du sel de Seignette et un peu de sulfate de cuivre, et si l'on porte quelque temps à 60°, il se sépare par refroidissement une combinaison incolore de créatinine et d'oxydule de cuivre. La présence d'un peu de glucose favorise cette réaction.

Xanthine, hypoxanthine ou *sarcine, carnine, guanine, théobromine, caféine.* — La xanthine, que l'on rencontre en petites quantités dans beaucoup de liquides d'origine animale, tels que l'urine, les liquides aqueux qui baignent les tissus du foie, du pancréas, des muscles,

1. L'hydantoïne, qui se forme par l'action d'une solution alcoolique d'ammoniaque sur l'urée bromacétylée, peut être envisagée comme de la glycolylurée :

$$\text{Є}\Theta \begin{array}{l} \diagup AzH.\text{Є}\Theta.\text{Є}H^2Br \\ \diagdown AzH^2 \end{array} + AzH^3 = \text{Є}\Theta \begin{array}{l} \diagup AzH.\text{Є}\Theta.\text{Є}H^2 \\ \diagdown AzH \end{array} + BrAzH^4.$$

forme avec la guanine extraite du pancréas et du guano, la sarcine et la carnine contenues dans les muscles, la théobromine et la caféine ou théine contenues dans les fèves de cacao, le café et le thé, un groupe de corps voisins les uns des autres par leur constitution et que nous décrirons simultanément.

Xanthine, $C^5H^4Az^4O^2$. — La xanthine a une composition qui la rapproche de l'acide urique, dont elle ne diffère que par 1 atome d'oxygène en moins. On la trouve en petites quantités dans l'urine humaine, dans le foie, la rate, le pancréas du bœuf, dans le thymus du veau, dans les muscles du cheval, du bœuf et des poissons.

Elle se présente sous forme de poudre incolore, amorphe, insoluble dans l'eau froide, très peu soluble dans l'eau bouillante (1156 parties), insoluble dans l'alcool, soluble dans l'ammoniaque chaude.

Pour la retirer de l'extrait aqueux de viande, on décompose par l'hydrogène sulfuré le précipité fourni par l'acétate basique de plomb[1] mis en suspension dans l'eau chaude. Le liquide filtré et évaporé dépose d'abord la xanthine en croûtes et en boules, puis fournit une cristallisation d'*inosite*.

Le précipité formé par l'acétate mercurique étant mis en suspension dans l'eau et décomposé par l'hydrogène sulfuré, et le liquide filtré étant réduit à un petit volume, on obtient un assez notable dépôt en flocons et en grains formé par un mélange de xanthine et d'un peu d'hypoxanthine. L'eau mère évaporée avec de l'acide chlorhydrique donne un résidu cristallin qui cède à l'alcool absolu du chlorhydrate de créatinine (un peu), tandis que le résidu blanc est formé d'hypoxanthine.

La viande de chien a ainsi donné 0,025 pour 100 de xanthine et d'hypoxanthine.

La viande de bœuf a fourni 0,0156 pour 100 de ces corps.

La xanthine a été obtenue artificiellement au moyen de la guanine $C^5H^5Az^5O$, en traitant celle-ci par l'acide nitreux, opération qui substitue OH à AzH^2 :

$$C^5H^5Az^5O + AzO^2H = C^5H^4Az^4O^2 + H^2O + Az^2.$$

On dissout à cet effet la guanine dans l'acide azotique fort, et l'on ajoute au mélange du nitrite de soude tant qu'il se dégage des vapeurs nitreuses abondantes; on étend de beaucoup d'eau. Le précipité jaune est lavé à l'eau ammoniacale et dissous dans l'ammoniaque bouillante. La solution évaporée au bain-marie laisse un résidu de xanthate d'ammoniaque, que l'on décompose par l'acide acétique.

1. Voir p. 570.

M. A. Gautier a montré qu'en se condensant en présence de l'eau l'acide cyanhydrique formait de la xanthine.

Les solutions ammoniacales de xanthine donnent avec le nitrate d'argent ammoniacal un précipité cristallin de xanthine argentique :

$$C^5H^2Ag^2Az^4O^2 . H^2O.$$

On obtient également une combinaison plombique $C^5H^2PbAz^2O^2$, qui se convertit par l'action de l'iodure de méthyle, à 100°, en diméthylxanthine ou théobromine.

La xanthine chauffée avec de l'acide chlorhydrique et du chlorate de potasse se dédouble en urée et en alloxane, réaction qui la rapproche singulièrement de l'acide urique.

Hypoxanthine ou *sarcine*, $C^5H^4Az^4O$. — Elle accompagne généralement la xanthine dans l'économie animale. On la trouve également parmi les produits de l'altération spontanée de la levure.

Elle forme des cristaux microscopiques, solubles dans 300 parties d'eau froide et dans 78 parties d'eau bouillante, très peu solubles dans l'alcool même chaud. Elle se dissout facilement dans l'acide chlorhydrique étendu, les acides azotique et sulfurique, ainsi que dans les alcalis. L'acide acétique et l'acide carbonique la séparent de ces dernières solutions.

L'acide azotique la convertit en xanthine et en un dérivé nitré qui, réduit par un mélange de potasse et de sulfate ferreux, se change en xanthine. Elle forme des combinaisons avec les acides, les bases et les sels.

Les solutions ammoniacales précipitent par le nitrate d'argent ammoniacal; le précipité dissous à chaud dans l'acide azotique étendu se dépose par refroidissement en cristaux incolores $C^5H^2Ag^2Az^4O$.

On peut l'extraire des liquides animaux en précipitant d'abord par un excès de sous-acétate de plomb, filtrant et enlevant le plomb en excès par l'hydrogène sulfuré. Le liquide filtré est concentré, additionné d'ammoniaque et précipité par l'azotate d'argent ammoniacal. Le précipité lavé est cristallisé par dissolution dans l'acide azotique (densité $=1,1$) chaud. Le dépôt lavé à l'ammoniaque est ensuite décomposé par l'hydrogène sulfuré.

Une solution de sarcine bouillie avec de l'acétate de cuivre fournit un dépôt de flocons bruns, formés par une combinaison d'oxyde de cuivre et de sarcine.

Carnine, $C^7H^8Az^4O . H^2O$. — Ce corps, voisin de la sarcine, dont elle représente le second homologue supérieur, a été retiré de l'extrait de viande.

Elle se dissout mieux dans l'eau bouillante que la sarcine et la xanthine et se présente sous forme de poudre. Elle s'unit à l'acide chlorhydrique sous la forme d'une combinaison cristalline. Les oxydants, eau de brome ou acide azotique, la convertissent en sarcine.

Guanine, $C^5H^5Az^5O$. — La guanine se trouve en quantités notables dans le guano du Pérou et dans le pancréas. Elle a été signalée parmi les produits de l'altération spontanée de la levure.

Pour l'extraire du guano, on délaye celui-ci dans l'eau et on ajoute du lait de chaux en portant à l'ébullition, puis on filtre. Cette opération est répétée tant que la liqueur se colore en brun. Le résidu, formé surtout d'un mélange d'acide urique et de guanine, est bouilli à plusieurs reprises avec du carbonate de soude, jusqu'à ce que le liquide filtré ne précipite plus par l'acide chlorhydrique. Aux solutions alcalines on ajoute de l'acétate de soude et de l'acide chlorhydrique, jusqu'à réaction franchement acide.

Le précipité formé de guanine et d'acide urique est épuisé par l'acide chlorhydrique moyennement étendu et bouillant. Le chlorhydrate de guanine qui se sépare par refroidissement est décomposé par l'ammoniaque.

La guanine isolée est dissoute dans l'acide concentré et chaud. Par refroidissement, il cristallise de l'azotate de guanine.

La guanine forme une poudre amorphe, insoluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, soluble dans l'ammoniaque concentrée en excès.

Un mélange de chlorate de potasse et d'acide chlorhydrique la convertit en guanidine et en acide parabanique :

$$C^5H^5Az^5O + H^2O + O^3 = CO^2 + CH^5Az^3 + C^3H^2Az^2O^3.$$

L'acide azoteux la change en xanthine.

Elle s'unit à 1 ou 2 équivalents d'acides, aux bases et aux sels.

Le nitrate d'argent précipite la solution azotique de guanine en cristaux $C^5H^5Az^5O . AzO^5Ag$.

Théobromine ou *diméthylxanthine*, $C^5H^2(CH^3)^2Az^4O^2$. — Elle se trouve dans les semences de cacao et se forme par méthylation de la xanthine.

Pour l'isoler, on épuise les fèves de cacao par l'eau bouillante. Les liqueurs sont précipitées par le sous-acétate de plomb. Les liquides filtrés et privés de plomb par l'hydrogène sulfuré sont évaporés à sec; le résidu traité par l'alcool cède la théobromine à ce dissolvant.

Poudre cristalline, de saveur amère, peu soluble dans l'eau, même bouillante, et dans l'alcool; assez soluble dans l'ammoniaque. Sa solution ammoniacale donne avec le nitrate d'argent un précipité de théo-

bromine argentique, $C^7H^7AgAz^4O^2$, qui, chauffé avec de l'iodure de méthyle, se change en caféine ou méthylthéobromine $C^7H^7(CH^3)Az^4O^2$.

Caféine ou *triméthylxanthine*, $C^8H^{10}Az^4O^2 . H^2O$. — La caféine peut être extraite facilement du café non torréfié et des feuilles de thé.

L'opération est conduite comme pour la théobromine.

Elle cristallise avec 1 molécule d'eau éliminable à 100°, sous forme de longues et fines aiguilles soyeuses et brillantes, peu solubles dans l'eau et l'alcool froids. Elle fond à 225° et se sublime à température plus élevée.

La caféine se combine aux acides minéraux concentrés, mais ces combinaisons sont dédoublées par l'eau.

Une solution de traces de caféine dans l'eau de chlore, évaporée à sec, laisse une tache rouge-brun, que l'ammoniaque dissout avec une belle teinte violet-rougeâtre.

La caféine se dédouble par l'eau de chlore en diméthylalloxane et en méthylurée.

Réactions des corps de la série xanthique. — La guanine évaporée avec de l'acide azotique fumant sur une lame de platine laisse un résidu jaune brillant, qui devient rouge après addition de soude, et rouge-pourpre si l'on chauffe.

La tache que laisse la xanthine évaporée avec de l'acide azotique est également jaune, et devient jaune-rougeâtre par la potasse à froid et rouge-violacé à chaud.

Une solution de sel de guanine donne avec le bichromate de potasse un précipité cristallin rouge-orangé, et avec le prussiate rouge un précipité cristallin rouge-brun. La xanthine et l'hypoxanthine n'offrent pas ces deux caractères. L'acide picrique, en solution saturée, précipite les solutions de guanine sous forme de cristaux orangés, à éclat soyeux, presque insolubles dans l'eau froide.

Si l'on ajoute quelques parcelles de xanthine à un mélange de soude et de chlorure de chaux dissous placé dans un verre de montre, on voit se former autour du produit un anneau vert foncé qui prend une nuance brune, et disparaît ensuite.

Les solutions aqueuses de xanthine précipitent par le sublimé corrosif en blanc, même lorsqu'elles sont très diluées.

L'acétate de cuivre donne avec les solutions faiblement alcalines de xanthine un précipité vert clair, lorsqu'on porte le mélange à l'ébullition.

Inosite, $C^6H^{12}O^6 . 2H^2O$ (voir t. V, p. 249).

Acide sarcolactique, $C^3H^6O^3$ (voir t. V, p. 116).

A l'exception des matières albuminoïdes, tous les corps que nous avons signalés comme faisant partie de l'extrait aqueux de muscles doi-

vent être envisagés comme des produits de destruction, de désassimilation et d'oxydation des composés complexes formant la base des tissus. Ces corps enlevés par la circulation sont éliminés par l'urine et la sueur, après avoir subi de nouvelles transformations et oxydations, ou tels qu'on les rencontre dans le muscle.

Jacobson a comparé la composition de l'extrait de viande de phoque (*Phocæna communis*) à celle de l'extrait de viande de cheval.

10 kilogrammes de chaque espèce ont donné :

	Phoque.	Cheval.
Créatine	6gr,10	7gr,60
Sarcine	1gr,05	1gr,26
Xanthine	traces.	0gr,11
Inosite	0gr,08	0gr,30
Acide sarcolactique	7gr,45	4gr,47
Taurine	»	0gr,70

Demant a cherché si le muscle contient réellement de l'urée ou des corps analogues, outre la créatine et la créatinine.

L'extrait aqueux de viande de cheval débarrassé d'albumine par l'ébullition, d'acides phosphorique et sulfurique par l'hydrate de baryte, est concentré à consistance convenable ; après séparation des cristaux de créatine, on traite par l'alcool absolu. On élimine la créatinine et l'acide sarcolactique, et on précipite avec précaution par le sous-acétate de plomb. Le liquide filtré purgé de plomb par l'hydrogène sulfuré est concentré. Il fournit alors une nouvelle dose de créatine. (La méthode employée par Liebig ne fournit guère que la moitié de la créatine totale.) Dans l'extrait alcoolique de l'eau mère, on dose l'urée par la méthode de Liebig et l'ammoniaque provenant du dédoublement de cette urée sous l'influence de l'hydrate de baryte.

Les résultats obtenus montrent qu'il y a réellement de l'urée et pas d'urées composées.

Glycogène. — D'après les recherches d'Etti, l'extrait de viande contient du glycogène. L'eau mère de la créatine, étant étendue avec un peu d'eau et additionnée d'alcool absolu, a fourni un précipité grisâtre se dessèchant sous la forme d'une poudre farineuse. Cette poudre mise en contact avec l'eau se gonfle et finit par se dissoudre en donnant une [illegible] visqueuse, opalescente, que l'iode colore en rouge-brun et qui [illegible] par l'acide acétique. L'ensemble des caractères de ce corps le res[illegible] identifier avec le glycogène.

Poudre [illegible] que la proportion de glycogène dans le muscle bouillante, e[illegible] artères qui s'y rendent, et augmente après tion ammoniacale [illegible] résultats peuvent s'expliquer. Après liga-

ture des vaisseaux, l'apport du glycogène et la nutrition du muscle sont affaiblis.

Après section des nerfs, l'usure du glycogène par le fait du travail accompli serait diminué.

Nature de la réaction acide des muscles tétanisés. — Les auteurs ne s'accordent pas tout à fait sur ce point.

D'après les recherches d'Astaschewsky, la réaction acide des muscles tétanisés et devenus rigides *post mortem* n'est pas due à de l'acide lactique libre. Si l'on évite les fermentations subséquentes, on ne trouve jamais d'acide lactique libre dans le muscle fortement tétanisé. En acidulant l'extrait avec de l'acide chlorhydrique, on met de l'acide lactique en liberté, mais la proportion est moindre dans le muscle tétanisé que dans le muscle au repos et dans le muscle paralysé :

		Lactate de zinc.	Extrait alcoolique.
I.	Muscle au repos.	0,275 pour 100	2,593
	— tétanisé	0,186 —	2,122
II.	Muscle au repos.	0,244 —	2,788
	— tétanisé	0,066 —	2,497
		Lactate de chaux.	
III.	Muscle au repos.	0,211 pour 100	2,847
	— tétanisé	0,106 —	2,425

La réaction acide des muscles tétanisés disparaît par l'alcool. Elle est due à du phosphate acide de potasse, qui cristallise lorsqu'on ajoute de l'alcool à 50 pour 100 à l'extrait sirupeux.

Acidité évaluée en acide sulfurique SO^4H^2.

	I.	II.	III.
Muscle au repos. . . .	0,234 pour 100	0,173 pour 100	0,221 pour 100
— tétanisé	0,140 —	0,126 —	0,143 —
— paralysé	0,243 —		
— polarisé	0,198 —		

Warren a également étudié l'influence des contractions tétaniques sur la quantité des acides lactiques dans le muscle. Pour éviter toute altération due à des fermentations, on provoquait de suite après la mort la congélation, au moyen d'un mélange réfrigérant. Les muscles divisés étaient épuisés par l'alcool absolu. Les liquides filtrés, acidulés à l'acide sulfurique, étaient chauffés à 80°, puis alcalinisés avec de la baryte. On éliminait l'excès de baryte par l'acide carbonique; on chassait l'alcool, et, après addition d'acide sulfurique, on épuisait le liquide restant par l'éther. Après évaporation de l'éther des extraits alcooliques, on titrait l'acidité.

Warren a reconnu ainsi que les contractions tétaniques diminuent la quantité d'acide lactique dans le muscle :

	Dose d'acide exprimée en acide sulfurique pour 100 de muscle.	
	Muscle au repos.	Muscle tétanisé.
I.	0,119	0,007
II.	0,2076	0,0702
III	0,1034	0,0567

Enfin, Marcuse a repris la question de la formation de l'acide lactique pendant le travail musculaire. Les expériences d'Ostachensky et de Warren conduisaient à supposer que le muscle tétanisé contient moins d'acide lactique que le muscle au repos.

Celles de Marcuse ont porté sur les muscles de l'une des cuisses de la grenouille, tandis que l'autre, maintenue au repos, servait de terme de comparaison.

Les muscles broyés sont épuisés par l'eau bouillante et finalement dans un digesteur de Papin. Les extraits concentrés sont précipités à deux reprises par l'alcool.

Le précipité sert à la recherche du glycogène. L'extrait alcoolique est évaporé à sec et épuisé par l'alcool absolu. Après élimination de l'alcool des solutions obtenues, on alcalinise avec l'eau de baryte, on épuise par l'éther pour enlever la graisse. Le résidu acidulé à l'acide chlorhydrique est épuisé à nouveau par l'éther pour enlever l'acide lactique. On chasse l'éther et on agite avec du carbonate d'argent, afin de séparer l'acide chlorhydrique ; après filtration et précipitation de l'argent dissous par l'hydrogène sulfuré, on évapore pour chasser les acides gras volatils.

On transforme finalement l'acide lactique en lactate de chaux que l'on pèse. Les résultats consignés dans le tableau suivant montrent que par le fait du travail la quantité d'acide lactique augmente, comme pendant le développement de la rigidité cadavérique.

Mais on voit, en outre, que le glycogène diminue, tandis que les muscles rigides en renferment autant qu'auparavant. Marcuse conclut, d'après cela, que la contraction musculaire forme de l'acide lactique aux dépens du glycogène :

Glycogène pour 100.		Acide lactique pour 100.	
Muscle tétanisé.	Muscle au repos.	Muscle tétanisé.	Muscle au repos.
0,539	0,748	0,208	0,141
—	—	0,134	0,042
0,461	0,749	0,1222	0,073
0,395	0,589	0,190	0,055
0,341	0,542	0,095	0,058

Comme il est admissible qu'une partie de l'acide lactique formé est

enlevée par la circulation, le même savant a cherché la présence de l'acide sarcolactique dans l'urine de la grenouille tétanisée, et il a pu en retrouver au moyen de la réaction d'Uffelmann[1] ou sous forme de lactate de zinc.

En employant comme indicateur de réaction la phénol-phtaléine, et en titrant avec une solution très étendue de potasse, Moleschott et Battistini ont montré que les muscles de la grenouille, du pigeon, du lapin et du chien ont à l'état de repos une réaction acide, et qu'après le travail la réaction acide augmente, à l'exception du muscle de la grenouille. L'acidité serait due, d'après les auteurs, à de l'acide phosphorique et à de l'acide carbonique.

Les expériences de Weyl et Zeitler tendent à établir :

1° Que l'acidité des muscles tétanisés tient à la production d'acide phosphorique qui convertit le phosphate bipotassique neutre ou à réaction plutôt alcaline en phosphate monopotassique acide ;

2° Que la formation d'acide phosphorique, qui peut être expliquée, soit par une destruction de lécithine, soit par un dédoublement de nucléine, doit en réalité être attribuée à la nucléine, attendu que la lécithine diminue dans le muscle après tétanisation, mais que cette diminution est loin de correspondre à l'augmentation de l'acide phosphorique et ne permet pas de l'expliquer.

Rappelons que, suivant les résultats d'Engelmann, le travail musculaire provoque une hyperexcrétion d'acide phosphorique dans l'urine.

Sels musculaires. — Pour terminer l'étude chimique du tissu musculaire, il ne nous reste plus qu'à parler de la partie minérale, qui est assez notable. En effet, les cendres entrent dans l'extrait de viande dans la proportion de 82,0 pour 100, tandis que le résidu de la viande épuisé par l'eau en retient encore 17,8 pour 100.

1° *Teneur en eau.* — Suivant l'espèce animale, le tissu musculaire contient plus ou moins d'eau; les différences peuvent atteindre 7,36 pour 100.

La viande de veau fournit le résidu fixe le plus faible; celle du porc donne, au contraire, la perte la moins forte à la dessiccation.

La valeur moyenne de l'eau est de 76,2 pour 100.

2° *Teneur en azote du muscle frais :*

Bœuf	3,29	pour 100
Porc	3,25	—
Mouton	3,15	—
Veau	3,18	—
Cheval	3,48	—

1. Mélange de 6 à 8 gouttes de perchlorure de fer officinal dans 10 centimètres cubes d'eau. Ce réactif prend une teinte jaune intense sous l'influence de l'acide lactique très dilué (voir *Suc gastrique*).

La cendre de l'extrait aqueux est fortement acide, et en grande partie composée de phosphate acide de potasse. On y a trouvé :

Chlore	8,65	pour 100
Potassium	9,40	—
Potasse	40,10	—
Acide sulfurique	3,59	—
— phosphorique	26,27	—
Phosphate bicalcique	3,06	—
— bimagnésique	5,76	—
— ferrique	0,57	—

La cendre du résidu insoluble contient pour 100 :

Acide phosphorique	38,40
Potasse	26,89
Phosphate bicalcique	9,34
— bimagnésique	16,83
— ferrique	8,02

D'après les analyses les plus récentes de Bange, la viande de bœuf, bien dépouillée de graisse, de tendons et de vaisseaux, donne une cendre qui pour 1000 parties de viande contient :

Potasse, K^2O	4,654
Soude, Na^2O	0,770
Chaux, CaO	0,086
Magnésie, MgO	0,412
Oxyde de fer, Fe^2O^3	0,057
Acide phosphorique, PhO^5	4,674
Chlore, Cl	0,672
Soufre, S	2,211

Au point de vue des transformations chimiques dans l'organisme, il est à remarquer que la dose d'acide sulfurique formé par le dédoublement et l'oxydation des matières albuminoïdes de la viande employée comme nourriture suffit pour saturer la totalité des bases contenues dans la partie minérale. En ramenant l'ensemble de ces bases à leur équivalent en soude, on trouve pour 1000 de muscle : 4,219 de soude Na^2O et 2,211 de soufre, équivalant à 5,527 d'acide sulfurique SO^3 et à 4,284 de soude. Or la majeure partie du soufre des aliments azotés (85 pour 100) se retrouve dans l'urine à l'état d'acide sulfurique.

En formant de l'ammoniaque, de la créatinine, de l'acide hyposulfureux et des éthers acides sulfuriques, l'organisme rétablit l'équilibre de saturation qui tendrait à être rompu en faveur des acides.

Zalesky a trouvé 0,0024 pour 100 de fer dans le muscle frais et 0,0206 pour 100 dans le muscle sec, après avoir enlevé tout le sang par un lavage, par une circulation artificielle d'eau sucrée suffisamment

prolongée. Ce fer, qui n'est pas sensible aux réactifs ordinaires dans le muscle avant l'incinération, paraît y être engagé dans une combinaison organique.

2° TISSU NERVEUX.

Les centres nerveux, encéphale et moelle épinière, ainsi que les nerfs qui en partent et se ramifient dans divers organes, ont une structure histologique assez compliquée et dans les détails de laquelle nous n'avons pas à entrer. Rappelons seulement qu'on distingue principalement dans ce tissu deux organes élémentaires :

1° Les cellules nerveuses; elles sont généralement grosses et multipolaires; elles prédominent dans la substance grise du cerveau.

2° La fibre nerveuse, composée du cylindre axial, de l'enveloppe extérieure ou gaine de Swann, et d'une substance intermédiaire, désignée sous le nom de *moelle*. Les fibres nerveuses forment la partie essentielle des nerfs et dominent dans la substance blanche du cerveau.

La matière cérébrale vivante est neutre ou légèrement alcaline; après la mort, elle devient rapidement acide, à moins d'être brusquement portée à 100°.

Composition qualitative. — Les composés dont on a reconnu la présence dans le cerveau sont les suivants :

Eau.

Matières albuminoïdes : albumine soluble, coagulable à 75°; caséine; myosine ou un corps très voisin de la myosine.

Élastine.

Névrokératine.

Matière collagène.

Nucléine.

Cérébrine } ou protagon.
Lécithine }

Inosite.

Matières grasses, dont l'existence est encore douteuse.

Produits divers de désassimilation : acides phosphoglycérique, phospholéique, urique, acides gras volatils, acide lactique, créatine, xanthine, sarcine, urée.

Matières minérales : phosphates alcalins et alcalino-terreux; oxyde de fer, silice. Traces de sulfates, de chlorures et de fluorures alcalins.

Nous nous occuperons d'abord de l'histoire chimique des principaux produits qui, étant plus spécialement propres à la substance cérébrale, n'ont pas encore été étudiés dans le corps de l'ouvrage ou à l'occasion d'autres tissus ou liquides de l'organisme.

Albumine (voir p. 173).

Caséine (voir p. 195).

Myosine (voir p. 194).

Élastine (voir p. 218).

Névrokératine. — Ewald et Kühne ont montré que, dans les tissus organisés de l'économie animale, la *nucléine* et les *masses cornées* résistent seules à l'action successive des liquides digestifs : pepsine acide et trypsine, suc gastrique, suc pancréatique.

La nucléine étant soluble dans les alcalis étendus, il en résulte que, pour les tissus épuisés par l'alcool et par l'éther qui ne renferment pas de parties cornées, les résidus des deux digestions doivent se dissoudre intégralement dans les lessives alcalines étendues.

Ce résultat se vérifie pour tous les tissus, excepté pour le tissu nerveux.

On trouve, en effet, dans la fibre nerveuse à moelle, dans la substance grise de la moelle épinière et du cerveau, ainsi que dans la rétine, un produit qui résiste non seulement aux digestions pepsiniques et pancréatiques, mais encore aux alcalis caustiques.

Ewald et Kühne, en se fondant sur cette observation et sur l'ensemble de leurs recherches microscopiques, admettent dans le tissu nerveux l'existence d'un squelette particulier formé de lames cornées.

Pour mettre celles-ci en évidence, on épuise les fibres nerveuses par l'alcool bouillant et par l'éther pour éliminer la partie médullaire. Il reste alors un squelette recroquevillé, à doubles contours, fortement réfringent, qui se ramifie et se fixe d'une part à une membrane extérieure en forme de tube déformé et d'autre part à un cylindre axial.

La pepsine et la trypsine dissolvent entièrement le cylindre axial et provoquent une formation abondante de peptone, mais ne modifient pas beaucoup l'aspect du résidu, qui maintient son apparence lamelleuse.

On arrive au même résultat en soumettant les nerfs, d'abord à la digestion stomacale et à la digestion pancréatique, et en épuisant ensuite par l'alcool et par l'éther le résidu bien lavé à l'eau.

La grande résistance des lames cornées à l'action des agents chimiques permet de les mettre facilement en évidence. Il suffit, après avoir écarté la moelle, de faire réagir sur le résidu de l'acide sulfurique concentré, de la potasse caustique de 1 à 5 pour 100, ou de faire bouillir avec de l'acide acétique cristallisable ou de l'acide chlorhydrique concentré.

L'acide sulfurique concentré et la potasse gonflent les lames cornées, et ne les dissolvent qu'à chaud.

Les fibres nerveuses sans moelle de la rétine et du nerf olfactif ne donnent pas de lames cornées.

Pour préparer la névrokératine, on lave à l'eau le cerveau (du bœuf), après l'avoir débarrassé, autant que possible, des membranes enveloppantes et interstitielles.

La masse divisée est traitée pendant longtemps par un grand excès d'alcool froid, broyée à nouveau, exprimée, délayée une seconde fois dans l'alcool et exprimée, puis épuisée dans un appareil convenable, et d'une façon continue, par l'éther. Après dessiccation, on broie et on passe à travers un tamis fin.

La poudre est bouillie avec de l'alcool, jusqu'à élimination de toute la cérébrine. Le résidu est bouilli avec de l'eau, qui se charge d'un principe précipitable par un excès d'acide acétique, en prenant en même temps une réaction acide.

On exprime le résidu, on le soumet à la digestion pepsinique, puis, après lavage, on le fait digérer pendant 24 heures avec une solution de trypsine faiblement salicylée; on termine cette digestion en maintenant pendant 6 heures à 40°, après avoir légèrement alcalinisé la masse. On lave avec une solution de carbonate de soude, d'abord froide, puis chaude, et enfin avec une solution à 1/2 pour 100 de soude caustique. Pendant cette dernière opération, il se développe toujours une odeur d'hydrogène sulfuré et une odeur cornée.

Le résidu est traité par l'acide acétique faible et lavé encore une fois à l'alcool et à l'éther.

La substance pulvérulente, jaunâtre, et assez compacte que l'on obtient comme résidu de tous ces traitements, représente 15 à 20 pour 100 du poids de la poudre cérébrale sèche, après l'épuisement par l'alcool et par l'éther. La perte éprouvée est due en grande partie à l'albumine, et en moindre proportion aux substances collagènes, à la mucine, à la nucléine et à l'élastine.

La névrokératine se rapproche de l'épiderme par sa résistance aux sucs digestifs, son insolubilité dans l'acide sulfurique froid et les lessives de potasse, par sa richesse en soufre et par les réactions générales des albuminoïdes qu'elle partage avec elles.

Elle est cependant beaucoup moins soluble dans les lessives concentrées et bouillantes de potasse caustique que la corne de bœuf en limaille, traitée préalablement par les mêmes agents. Même à 150° elle cède fort peu de chose à l'acide acétique cristallisable.

La solution de névrokératine dans la potasse caustique chaude fournit par neutralisation un précipité beaucoup plus abondant que la corne.

Par ébullition pendant 5 heures de 1 partie de névrokératine avec 10 parties d'acide sulfurique étendu (1 pour SO^4H^2 et 1,5 partie H^2O), il reste environ 1/5 du produit non dissous, tandis qu'avec la corne la solution est à peu près totale. La partie dissoute fournit, comme la corne,

plus de tyrosine et moins de leucine que les matières albuminoïdes proprement dites.

La névrokératine ne donne pas de corps réducteurs dans les mêmes conditions que la chitine (ébullition avec ClH concentré).

Sous l'influence de la chaleur elle fond, développe l'odeur de corne brûlée, brûle avec une flamme éclairante et laisse 1,6 pour 100 de cendre.

Nucléine. — La nucléine n'est pas un principe appartenant exclusivement au tissu nerveux (la masse cérébrale en renferme en moyenne 1,4 gramme par kilogramme). Découverte d'abord dans les globules blancs (leucocytes) du pus, sa présence a été ensuite reconnue dans le jaune d'œuf, le sperme, où, associée à la protamine, elle forme l'enveloppe de la tête des spermatozoïdes, dans les cellules hépatiques, les globules elliptiques et à noyau du sang des oiseaux, dans le lait, où elle se trouve mélangée à la caséine, dans les cellules de levure de bière, et dans un grand nombre de graines et de cellules végétales.

Elle est généralement envisagée comme formant le noyau des cellules : de là son nom. Remarquons cependant que le lait et la levure, qui paraissent dépourvus de noyau, en contiennent.

C'est une substance azotée, qui se distingue particulièrement par son insolubilité dans les acides et dans le suc gastrique, et par la présence d'une dose notable de phosphore.

Suivant son origine, sa composition varie.

Ainsi, certaines nucléines, celle du pus, celle du jaune d'œuf et celle de la levure, renferment du soufre, tandis que les nucléines du sperme et du lait en sont exemptes.

La richesse en phosphore varie également dans des limites assez étendues, ce qui conduirait à faire admettre l'existence de plusieurs variétés de nucléine :

		NUCLÉINE.		
	Pus.	Sang d'oie.	Laitance du saumon.	Laitance du jaune d'œuf
Phosphore (pour 100).	2,5 à 2,6 (3,2 Kossel)	6,5 à 7,1	9,6	6,7 à 7,1
Azote.	14,0 à 14,6	»	13,1	13,5
Soufre.	1,6 à 2	»	»	1,0
Carbone.	»	»	36,1	»
Hydrogène . . .	»	»	5,1	»

	Nucléine de la substance cérébrale.	Nucléine du lait.	Nucléine de la levure.
ore	2,1	4,6	6,2
. . . . .	13,2	15,3	16,0
. . . . .	50,5	48,5	40,8
. . . . .	7,8	7,1	5,4
. . . . .	»	»	0,58

La nucléine purifiée convenablement et fraîchement préparée est amorphe, blanche, un peu soluble dans l'eau pure. La solution est troublée par les acides. Elle se dissout facilement dans le carbonate et le phosphate disodique, dans l'ammoniaque.

Sa réaction est franchement acide; les bases alcalines sont neutralisées par elle. La solution ammoniacale de nucléine ne précipite par l'alcool qu'après addition de plus de 50 pour 100 d'alcool. Une solution de nucléate d'ammoniaque dans l'alcool faible précipite par les chlorures de baryum, de calcium et de magnésium, par le sulfate de cuivre, le chlorure de zinc, le nitrate d'argent. Les trois premiers précipités sont insolubles dans l'ammoniaque, les trois derniers sont solubles dans cet agent. La solution neutre de nucléate d'ammoniaque donne avec les sels de protamine un précipité pulvérulent, lourd, insoluble dans l'eau et dans l'ammoniaque, de composition variable, suivant les proportions des deux constituants employés.

C'est cette combinaison que l'on trouve dans le sperme.

La nucléine fraîche se dissout facilement dans l'acide chlorhydrique concentré. Cette solution s'altère rapidement, et au bout de quelques minutes elle cesse de précipiter par l'eau. L'acide azotique dissout la nucléine sans se colorer en jaune.

Les solutions de nucléine se laissent diffuser lentement.

D'après les expériences de Naegeli et Lœw, la nucléine récemment précipitée se dissout entièrement dans l'eau bouillante. La liqueur renferme alors de l'acide phosphorique et une matière albuminoïde ayant les caractères de l'acialbumine. A la suite d'un contact assez prolongé avec l'alcool, elle cesse d'être entièrement soluble dans l'eau bouillante. Le résidu insoluble dans l'eau chaude l'est également dans l'acide chlorhydrique concentré et chaud. Outre l'acide phosphorique et l'acialbumine, on a aussi trouvé de la xanthine, et surtout de l'hypoxanthine.

La nucléine fraîche s'altère rapidement en perdant de l'acide phosphorique; l'ébullition avec l'eau hâte ce phénomène de décomposition, dont tous les termes ne sont pas encore connus. Outre l'acide phosphorique, il se forme de l'hypoxanthine (1 pour 100) et une substance ayant les propriétés des matières albuminoïdes.

La facilité avec laquelle la nucléine abandonne une partie de son acide phosphorique peut expliquer les différences observées par divers savants en ce qui touche la teneur en phosphore du produit. Elle rend très difficile la préparation de ce corps.

Pour l'isoler du pus, on procède de la façon suivante : Le pus est mélangé avec une solution de sulfate de soude préparée avec 9 parties en volume d'eau et 1 partie de solution saturée. Après quelque temps

de repos, les leucocytes se déposent. On lave à plusieurs reprises avec la même liqueur saline, puis avec de l'alcool et de l'éther.

Le résidu est mis en digestion avec de la pepsine acide.

La partie qui ne se dissout pas est, après lavage, reprise par une solution étendue de carbonate de soude. La solution est précipitée par l'acide chlorhydrique étendu et le précipité est lavé à l'eau, à l'alcool et à l'éther. On peut à la rigueur négliger le traitement à la pepsine. Les opérations doivent être effectuées aussi rapidement que possible et à basse température.

Veut-on opérer avec la laitance de poisson, on épuise la masse par l'alcool bouillant, puis, aussi rapidement que possible, par l'acide chlorhydrique à 1 pour 100, jusqu'à ce que le liquide n'indique plus la présence de matière albuminoïde par le cyanure jaune et l'acide acétique.

Le résidu est broyé avec de l'acide chlorhydrique à 0,5 pour 100 et traité à froid par un léger excès de carbonate de soude. On filtre sur papier épais, à filtration rapide, après quelques minutes de contact, et l'on précipite aussitôt la solution jaune filtrée par l'acide chlorhydrique additionné de la moitié de son volume d'alcool. Le précipité floconneux blanc qui se sépare est mis en contact avec de l'alcool absolu, lavé ensuite à l'eau pure, à l'alcool et à l'éther. Le même procédé s'applique à l'extraction de la nucléine du jaune d'œuf.

Quant à la masse cérébrale lavée à l'eau et débarrassée de ses membranes, elle est broyée et mise à digérer pendant plusieurs jours avec une grande quantité d'alcool fort. On lave à l'éther, on exprime, on épuise par un excès d'alcool bouillant, puis, après expression et lavage, on fait digérer à 40° pendant 48 heures avec du suc gastrique artificiel. Le résidu est repris par la soude étendue; la solution est précipitée par l'acide chlorhydrique et le précipité est lavé à l'eau acidulée et à l'alcool.

La nucléine du lait se retire du fromage blanc par un procédé analogue. On dégraisse à l'éther, on fait disparaître la caséine sous forme de peptone, et, après avoir dissous le résidu dans le carbonate de soude, on précipite la nucléine par l'acide chlorhydrique.

Suivant Lubavin, le précipité ainsi obtenu est un mélange. En fractionnant la précipitation de la solution alcaline par l'acide chlorhydrique, on sépare d'abord une substance exempte de phosphore.

Pour isoler la nucléine de la levure, on traite celle-ci, bien lavée à l'eau froide, par de la soude très étendue; on filtre rapidement en décomposant aussitôt le liquide filtré par l'acide chlorhydrique. Le précipité filtré est lavé à l'eau aiguisée d'acide chlorhydrique, puis à l'alcool froid et bouillant.

Cérébrine. — La matière cristalline qui se sépare des solutions alcooliques ou éthérées du cerveau, faites à chaud, a été étudiée et décrite depuis longtemps par divers savants, sous les noms de *cérébrote*, d'*acide cérébrique*, de *cérébrine*. On la considérait autrefois comme phosphorée. Worm Müller a montré que la présence du phosphore révélée par les analyses de ses prédécesseurs dérive d'un mélange ou d'une combinaison peu stable avec une certaine quantité de lécithine.

C'est ce *mélange* ou cette *combinaison* qui forme le *protagon* de Liebreich.

La cérébrine se présente sous la forme d'une poudre blanche, cristalline, légère, ayant au microscope l'apparence de mamelons sphériques, inodore et sans saveur, insoluble dans l'eau, l'alcool et l'éther froids, soluble dans l'alcool et l'éther bouillants. Ses solutions sont neutres.

Vers 80°, elle commence à se décomposer; elle se gonfle comme l'amidon dans l'eau bouillante.

Composition élémentaire pour 100 :

Carbone	68,74
Hydrogène	10,91
Oxygène	18,91
Azote	1,44

Cette faible teneur en azote permet de supposer qu'il s'agit encore d'un mélange d'un composé non azoté dominant avec une substance azotée (lécithine ou albuminoïde), d'autant plus que les auteurs ne s'accordent pas tout à fait sur la dose d'azote (4,68 d'après Müller, 2,29 d'après Bourgoin, 1,44 d'après Geoghegan).

Pour préparer la cérébrine, on épuise la masse cérébrale broyée par l'alcool et par l'éther froids, puis on fait bouillir avec de l'alcool. Par refroidissement des solutions, il se sépare de la cérébrine mélangée à de la lécithine et à de la cholestérine.

Le produit est mis en contact avec un excès d'alcool à 90°, et on élève lentement et graduellement la température; la cérébrine se dissout avant l'ébullition, tandis qu'il reste une matière phosphorée, visqueuse, adhérente au verre. La cérébrine dissoute se sépare de nouveau et doit être purifiée encore par un traitement semblable.

On peut aussi laver la cérébrine brute à l'éther froid, pour éliminer la cholestérine, détruire la lécithine par ébullition avec une solution d'hydrate de baryte et, après séparation de la baryte par l'acide carbonique, reprendre la masse par l'alcool bouillant, qui dissout la cérébrine et la laisse se déposer après refroidissement.

On trouve surtout la cérébrine dans la substance nerveuse blanche. Le jaune d'œuf, la laitance et les œufs de poisson, le sang humain et

d'autres produits de l'organisme animal en contiennent en mélange avec la lécithine.

La cérébrine ainsi préparée se dissout dans l'acide sulfurique concentré et froid. Bientôt la solution, d'abord limpide et brunâtre, se recouvre d'une couche d'aspect fibrineux. Au contact de l'air humide, la liqueur devient rouge-pourpre et enfin noire.

Si la solution sulfurique brunâtre est étendue de 10 fois son poids d'eau, et portée ensuite à l'ébullition, on voit les flocons fibrineux s'agglutiner sous la forme d'une masse soluble dans l'éther et que l'on purifie par dissolution dans ce liquide, filtration, évaporation de l'éther et lavage du résidu. La *cétylide*, c'est le nom donné à ce produit, est solide, fusible entre 62 et 65°, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool chaud, dans l'éther et dans le chloroforme. Elle représente les 85 centièmes de la cérébrine.

Fondue avec la potasse à 260°, elle donne de l'acide palmitique.

Ce corps ne renferme pas d'azote. Il a donné à l'analyse :

Carbone	67,98
Hydrogène	10,81
Oxygène	21,21

Ces nombres sont très rapprochés de ceux que donne la cérébrine elle-même. Ils peuvent conduire à la formule $C^{17}H^{33}O^{4}$, qui, en perdant CO^{2} sous l'influence de la potasse, se convertirait en acide palmitique $C^{16}H^{32}O^{2}$.

Le liquide acide séparé de la cétylide renferme de l'ammoniaque et un acide lévogyre réduisant la liqueur de Fehling, acide qui paraît d'après cela se rapprocher de l'acide glycuronique.

En représentant avec Müller la cérébrine par la formule $C^{17}H^{35}AzO^{5}$, sa transformation en cétylide pourrait être formulée par l'équation

$$C^{17}H^{35}AzO^{5} + H^{2}O = C^{17}H^{32}O^{4} + AzH^{3}.$$

Dans ce cas, la cérébrine serait l'amide de la cétylide et contiendrait 4,68 d'azote pour 100, comme l'a indiqué Müller, proportion qui ne serait plus négligeable.

Ces relations intéressantes, qui cadrent bien avec les faits et les données analytiques, méritent d'être examinées à nouveau.

Il est en effet possible, si la cérébrine est une amide, que l'ébullition plus ou moins prolongée avec la baryte dédouble une partie de cette amide, ce qui expliquerait les différences dans les dosages d'azote de divers expérimentateurs.

Parcus a soumis la cérébrine à de nouvelles études.

Celle que l'on obtient en faisant bouillir le cerveau avec de l'hydrate

de baryte, et en épuisant le résidu par l'alcool froid et par l'éther, et en traitant finalement par l'alcool absolu bouillant, qui laisse déposer la cérébrine par refroidissement (procédé Müller), contient encore un peu de savon barytique (stéarate de baryte) et de la cholestérine.

Cette cérébrine, recristallisée dans l'alcool, fournit une eau mère alcoolique, retenant un produit qui se sépare en gelée par le refroidissement de ses solutions concentrées.

Parcus prépare la cérébrine pure au moyen du procédé suivant : Le cerveau débarrassé de sang et de membranes est lavé à plusieurs reprises par l'alcool froid, et passé par expression à travers une toile.

On ajoute de l'eau de baryte concentrée et, tout en remuant, on chauffe pendant quelques instants au bouillon. Le coagulum déposé est lavé à l'eau presque bouillante; on sèche et on chauffe avec de l'alcool absolu dans un appareil muni d'un reflux; le liquide est filtré chaud et l'opération est répétée 4 ou 5 fois. Par refroidissement des liquides filtrés, la cérébrine se dépose en abondance.

Pour éliminer la cholestérine, on épuise la cérébrine brute une fois par l'éther froid, puis pendant plusieurs jours par l'éther chaud dans un appareil à épuisements continus. Les premiers épuisements sont riches en cholestérine; les suivants n'en contiennent plus, mais fournissent des dépôts floconneux blancs.

Pour écarter le savon barytique, on recristallise la cérébrine en la dissolvant dans l'alcool à 60°.

Les eaux mères alcooliques renferment toujours des produits se déposant en gelée; aussi doit-on faire cristalliser à nouveau dans beaucoup d'alcool, en recommençant tant que l'eau mère concentrée dépose de la gelée.

La teneur en azote ne se modifie pas, même après huit recristallisations. Pour éliminer les dernières traces de baryte, on délaye le produit dans l'eau, on fait passer un courant d'acide carbonique, on lave à l'eau chargée d'acide carbonique et on cristallise une dernière fois dans l'alcool.

Ainsi purifiée, la cérébrine se dépose par refroidissement de ses solutions alcooliques, sous la forme d'une poudre blanche formée de boules microscopiques.

Elle a donné à l'analyse :

Carbone	69,08
Hydrogène	11,47
Azote	2,13

Ces nombres peuvent se traduire par les formules

$$C^{70}H^{140}Az^2O^{13}; \quad C^{76}H^{154}Az^2O^{14}; \quad C^{80}H^{160}Az^2O^{15}.$$

La cérébrine sèche se présente sous la forme d'une poudre blanche, soluble à chaud dans l'alcool, l'acétone, le chloroforme, la benzine, l'acide acétique cristallisable, insoluble dans l'éther aussi bien à froid qu'à chaud. Elle n'est pas hygroscopique et ne se gonfle que très peu par l'eau bouillante.

Elle se dissout dans l'acide sulfurique concentré et forme un liquide clair, jaune pâle, d'où se sépare par le repos une membrane d'abord pourpre, puis grise.

Chauffée avec précaution, elle fond et donne un liquide incolore qui brunit vers 160°, et développe à une température plus élevée une odeur de viande brûlée, en même temps que des vapeurs âcres.

Elle ne s'unit ni aux bases, ni aux sels, ni aux acides.

Bouillie avec de l'acide chlorhydrique, elle donne une solution qui réduit énergiquement les solutions alcalines de cuivre. Ce fait, ainsi que l'odeur de caramel qui se développe par la distillation sèche, rendent probable l'existence de groupements hydrocarbonés dans la molécule de cérébrine.

La substance qui se dépose en gelée, après concentration des eaux mères alcooliques de la cérébrine, étant redissoute dans l'alcool, et la solution étant concentrée avec précaution, il se dépose d'abord des boules de cérébrine, puis des aiguilles groupées en rosettes et enfin des lamelles.

Parcus donne à ces deux produits cristallisés les noms d'*homocérébrine* et d'*encéphaline*.

L'homocérébrine donne à l'analyse :

Carbone	70,06
Hydrogène	11,595
Azote	2,23

Suivant la formule adoptée pour la cérébrine, l'homocérébrine différerait de celle-ci par 1 molécule d'eau ou par 1 atome d'oxygène en moins :

$$C^{70}H^{136}Az^{2}O^{12}; \quad C^{76}H^{152}Az^{2}O^{13}; \quad C^{80}H^{158}Az^{2}O^{14}.$$

Peut-être aussi l'homocérébrine représente-t-elle un homologue supérieur de la cérébrine.

Le rendement en homocérébrine est le quart de celui en cérébrine. Elle se comporte comme la cérébrine vis-à-vis des dissolvants ; cependant elle se dissout dans l'éther à chaud, se gonfle par l'eau chaude sans toutefois former d'empois. Bouillie avec de l'acide chlorhydrique elle donne aussi une solution réductrice. Ce qui la distingue surtout

ce sont la plus grande solubilité dans l'alcool chaud et la faculté de gélatiniser.

Séchée, l'homocérébrine forme une masse d'apparence cireuse, difficile à broyer, non hygroscopique.

Elle commence à se décomposer à 130°.

L'*encéphaline*, qui cristallise en lamelles. se rapproche beaucoup de l'homocérébrine par ses caractères de solubilité ; ses solutions alcooliques gélatinisent également. Elle se décompose par la chaleur sèche à 125°. L'eau chaude la gonfle fortement et la convertit en empois. Sa composition élémentaire conduit à la formule $C^{102}H^{206}Az^{4}O^{19}$.

Lécithine et produits de sa décomposition. — La lécithine, caractérisée surtout par les produits de sa décomposition, acide phosphoglycérique, acides gras, névrine ou choline, a été trouvée par Gobley dans le jaune d'œuf, la laitance de poisson, le cerveau, le sang veineux, la bile de porc, etc.

Le protagon de Liebreich est un mélange ou une combinaison de lécithine et de cérébrine, corps entre lesquels le place sa composition élémentaire, et en lesquels il se scinde sous l'influence seule de dissolvants ou d'agents peu énergiques.

La lécithine présente plusieurs fonctions : elle se saponifie à la manière des corps gras, s'unit aux bases pour former des sels cristallisables (combinaison potassique), et forme avec l'acide chlorhydrique et le chlorure de platine un sel double défini.

Pour extraire la lécithine pure du jaune d'œuf, Strecker emploie la méthode suivante :

Les jaunes d'œufs sont épuisés par un mélange d'alcool et d'éther.

Après filtration, on chasse la majeure partie de l'éther et l'on ajoute de l'alcool tant qu'il se forme un trouble.

La solution alcoolique est additionnée d'une solution acide et alcoolique de chlorure de platine. On obtient ainsi des flocons de chloroplatinate de lécithine solubles dans la benzine, le chloroforme, l'éther et le sulfure de carbone, flocons que l'on peut sécher dans le vide à la température ordinaire sans les altérer.

A 100°, ils noircissent et se décomposent. La solution éthérée de ce chloroplatinate, conservée à la température ordinaire, ne tarde pas à se détruire en déposant peu à peu du chloroplatinate de névrine.

En faisant passer un courant d'hydrogène sulfuré dans la solution éthérée du chloroplatinate, et en évaporant le liquide filtré, on obtient un résidu de chlorhydrate de lécithine sous la forme d'une masse cireuse.

Le chlorhydrate de lécithine est très instable. La solution alcoolique dépose à la longue des gouttes huileuses non azotées et non phosphorées. Si l'on verse dans de l'eau de baryte bouillante une solution de chlor-

hydrate de lécithine, on obtient un précipité poisseux de sels barytiques (oléate, margarate, stéarate de baryte); le liquide retient de la névrine et du phosphoglycérate de baryte.

Suivant Strecker, il peut exister plusieurs lécithines, différant par la nature de l'acide gras qu'elles fournissent en se décomposant. Il représente l'une d'elles, celle qu'il a étudiée plus particulièrement, comme une combinaison, moins les éléments de 3 molécules d'eau, de 1 molécule d'acide phosphoglycérique,

$$\mathrm{Ph\,O}\begin{cases}\mathrm{O\,H}\\ \mathrm{O\,H}\\ \mathrm{O\,.\,C^3H^5}\begin{cases}\mathrm{O\,H},\\ \mathrm{O\,H}\end{cases}\end{cases}$$

avec 1 molécule de choline ou hydrate de triméthyloxéthylammonium,

$$\mathrm{Az}\begin{cases}\mathrm{O\,H}\\ \equiv(\mathrm{C\,H^3})^3\\ \mathrm{C^2H^4\,.\,O\,H}\end{cases},$$

1 molécule d'acide oléique $C^{18}H^{34}O^2$ et 1 molécule d'acide palmitique $C^{16}H^{34}O^2$, c'est-à-dire comme constituée d'après la formule

$$\mathrm{Ph\,O}\begin{cases}\mathrm{O\,.\,C^2H^4\,.\,Az}\begin{cases}\mathrm{O\,H}\\ \equiv(\mathrm{C\,H^3})\end{cases}\\ \mathrm{O\,H}\\ \mathrm{O\,.\,C^3H^5}\begin{cases}\mathrm{O\,.\,C^{18}H^{35}O}\\ \mathrm{O\,.\,C^{16}H^{31}O}\end{cases}\end{cases}.$$

Le protagon de Liebreich, qui est de la lécithine mélangée d'une certaine quantité de cérébrine, s'obtient en épuisant par l'éther froid le cerveau de bœuf passé à travers un linge; on traite ensuite par l'alcool à 85 pour 100, à 45° de température; le liquide filtré chaud est amené à 0°. Il dépose des flocons blancs, qui, lavés à l'éther, sont séchés dans le vide, puis dissous dans l'alcool. Par évaporation lente de cette solution, on obtient le protagon sous forme de grains d'apparence cristalline. Ces flocons se gonflent par l'eau et donnent une dissolution opaline, coagulable à chaud par les solutions salines concentrées. Ils sont solubles dans l'acide acétique cristallisable.

Le protagon bouilli avec de l'eau de baryte donne de la choline. Bouilli pendant 12 heures avec de l'acide chlorhydrique faible, dans l'obscurité, il donne une liqueur colorée, qui dépose des flocons blancs. Ceux-ci, recueillis sur filtre et lavés, sont solubles dans l'alcool comme le protagon, mais ils ne contiennent pas de phosphore et brunissent à la lumière.

La lécithine se présente sous la forme d'une masse cireuse, composée de fines aiguilles très solubles dans l'alcool et dans l'éther; elle est neutre et laisse, en se carbonisant sous l'influence de la chaleur, un charbon acide (acide phosphorique).

Elle ne se décompose pas par l'eau et ne devient pas acide même après 12 heures d'ébullition, tandis que l'ébullition avec l'acide chlorhydrique faible ou avec les alcalis la transforme en acides gras, etc.

La solution alcoolo-éthérée de lécithine du jaune d'œuf précipite par une solution alcoolique de chlorure de cadmium. Le précipité, qui est insoluble dans l'alcool et dans l'éther, est décomposé par l'hydrogène sulfuré, avec production de chlorhydrate de lécithine.

Il est possible, comme Hoppe-Seyler en émet l'idée, que dans l'organisme la lécithine se trouve combinée avec des matières albuminoïdes, la vitelline étant un composé de globuline et de lécithine.

Névrine, $C^5H^{15}AzO^2$. — La névrine, un des termes du dédoublement de la lécithine sous l'influence des acides ou des alcalis, a été découverte par Strecker dans la bile; de là le nom de *choline* qu'on lui donne souvent.

Wurtz a réalisé sa synthèse et fixé sa constitution en la préparant artificiellement par union de la triméthylamine avec l'oxyde d'éthylène, en solution aqueuse :

$$C^2H^4O + Az(CH^3)^3 + H^2O = Az \begin{cases} (CH^3)^3 \\ OH \\ CH^2.CH^2.OH \end{cases}.$$

En remplaçant l'oxyde d'éthylène par la chlorhydrine éthylénique, on forme directement, et par le même mécanisme, le chlorure de triméthyloxéthylammonium :

$$Az \begin{cases} (CH^3)^3 \\ Cl \\ CH^2.CH^2.OH \end{cases}.$$

La sinapine, alcaloïde extrait de la moutarde blanche, $C^{16}H^{25}AzO^5$, se dédouble par ébullition avec les alcalis en acide sinapique $C^{11}H^{12}O^5$ (acide batylénogallique) et en choline :

$$C^{16}H^{25}AzO^5 + 2H^2O = C^5H^{15}AzO^2 + C^{11}H^{12}O^5.$$

La névrine cristallise difficilement et attire l'humidité de l'air; sa réaction est franchement alcaline. Le chloroplatinate $PtCl^4(C^5H^{14}AzO.Cl)^2$ cristallise en belles lames jaune-rougeâtre, insolubles dans l'alcool.

La choline chauffée avec de l'acide iodhydrique se convertit en un double iodure

$$\begin{array}{l} \equiv (CH^3)^3 \\ Az - I \\ \quad CH^2 . CH^2 I \end{array} .$$

que l'oxyde d'argent humide transforme en une base hydroxylée

$$\begin{array}{l} \equiv (CH^3)^3 \\ Az - OH \\ \quad C^2H : CH^2 \end{array} .$$

l'hydrate d'oxyde de triméthylvinylammonium, ne différant de la névrine que par 1 molécule d'eau en moins. Cette base, très voisine de la choline, a été également extraite du cerveau. On la désigne sous le nom de *neurine*. Elle se forme par la putréfaction de la choline.

La neurine est toxique et se rapproche beaucoup des alcaloïdes de la putréfaction, ou ptomaïnes.

Rappelons que la bétaïne, décrite au tome IV, page 499, et quel'on peut envisager comme du triméthylglycocolle, se forme aussi par oxydation ménagée de la névrine. Dans cette transformation, le groupe d'alcool primaire $CH^2 . OH$ de la névrine est converti en groupe carboxylique $- CO^2H$, qui forme un anhydride intérieur avec l'hydroxyle de l'hydrate d'ammonium :

$$\text{I.} \quad \begin{array}{l} \equiv (CH^3)^3 \\ Az \quad OH \\ \quad CH^2 . CH^2 . OH \end{array} + O^2 = H^2O + \begin{array}{l} \equiv (CH^3)^3 \\ Az - OH \\ \quad \diagdown CH^2 . CO . OH. \end{array}$$

$$\text{II.} \quad \begin{array}{l} \equiv (CH^3)^3 \\ Az \quad OH \\ \quad CH^2 . CO . OH \end{array} = H^2O + \begin{array}{l} \equiv (CH^3)^3 \\ Az \text{———} O. \\ \quad | \\ \quad CH^2 . CO \end{array}$$

Acide phosphoglycérique (voir t. V, p. 46). — Cet acide peut être obtenu par l'action de l'acide phosphorique vitreux ou de l'acide phosphorique anhydre sur la glycérine sèche. Après avoir chauffé à 100°, on étend d'eau, on neutralise par le carbonate de baryte et on filtre pour séparer le phosphate barytique insoluble.

La solution de phosphoglycérate est exactement précipitée par l'acide sulfurique, et on concentre dans le vide à la température ordinaire. On [illegible]ient ainsi un sirop visqueux et épais, incristallisable, déliquescent, de [illegible] franchement acide.

[illegible]s sont pour la plupart solubles dans l'eau et cristallisables, in[illegible]u peu solubles dans l'alcool. Le phosphoglycérate de plomb

Cholestérine (voir p. 425).

Protagon. — *Combinaison ou mélange de cérébrine et de lécitine.* — Liebreich a donné à son protagon la formule

$$C^{116}H^{251}Az^{4}O^{22}Ph.$$

Diaconow, Hoppe-Seyler et Thudicum ont révoqué en doute l'existence du protagon en tant qu'espèce chimique, et l'ont envisagé comme un mélange de cérébrine et de lécithine.

Gamgee et Blankenhorn ont repris l'étude de la question et ont confirmé les conclusions de Liebreich.

Ils préparent le protagon par le procédé de Liebreich en le simplifiant.

Le cerveau de bœuf frais, débarrassé autant que possible de sang et de membranes, est divisé en petits fragments, et digéré pendant 12 à 18 heures dans de l'alcool à 85 pour 100, à une température constante de 45°. On filtre chaud et on reprend le résidu par une nouvelle quantité d'alcool, en répétant l'opération 4 ou 5 fois, tant qu'il se sépare, après refroidissement à 0°, un précipité floconneux blanc-jaunâtre. Les flocons sont égouttés sur filtre et agités avec de l'éther pour enlever la cholestérine et autres corps solubles dans l'éther. La partie non dissoute est exprimée entre des doubles de papier à filtrer et séchée au-dessus de l'acide sulfurique et de l'anhydride phosphorique.

La poudre blanche est mouillée avec un peu d'eau et mise en suspension dans l'alcool à 85 pour 100.

Le tout est lentement chauffé à 45°. En filtrant et en laissant refroidir très lentement le liquide, on voit le protagon se séparer en aiguilles microscopiques. On recueille sur filtre, on lave à l'éther et on sèche à l'air et au-dessus de l'anhydride phosphorique.

Ainsi préparé, le protagon renferme :

Carbone	66,3	66,6
Hydrogène	10,5	11,0
Azote	2,3	2,6
Phosphore	1,03	1,1

d'où l'on déduit la formule brute $C^{160}H^{308}Az^{5}PhO^{35}$.

Le protagon brunit à 150°, mais n'est entièrement fondu, sous forme d'un sirop brun, qu'à la température de 200°.

Par une ébullition prolongée avec l'éther il se décompose, car la teneur en carbone tombe à 63,2; le phosphore baisse également à 0,7 au lieu de 1,0.

Baumstarck a cherché, dans l'examen chimique du cerveau, à éviter l'intervention de températures élevées et d'agents énergiques.

Le cerveau est suspendu dans une atmosphère de vapeurs d'éther, jusqu'à ce que le sang se soit écoulé. Il est ensuite débité en grosses tranches, que l'on met à macérer pendant plusieurs mois dans de l'éther, en renouvelant fréquemment celui-ci. La partie aqueuse de la masse est ainsi éliminée et se réunit au fond du vase. Elle est neutre, renferme de l'albumine, des sels solubles, de l'acide lactique, des combinaisons xanthiques et en général les matières extractives de la viande, moins la créatine.

L'extrait éthéré est neutre. Après concentration, il dépose des flocons blancs de protagon impur; l'eau mère éthérée du protagon est versée dans de l'alcool à 95 pour 100, d'où résulte une cristallisation de cholestérine pure, fusible à 145°. L'eau mère alcoolo-éthérée de la cholestérine fournit une substance huileuse qui, après saponification par la potasse alcoolique, fournit encore beaucoup de cholestérine. Le cerveau paraît donc renfermer, comme le suint, outre la cholestérine libre, une combinaison de celle-ci avec un acide gras (acide coléique). L'extrait éthéré renfermerait, en outre, d'après Baumstarck, diverses substances de nature indéterminée.

La masse cérébrale épuisée par l'éther est traitée à froid par l'alcool à 85 pour 100, puis par l'alcool à 90 pour 100, et enfin par l'alcool absolu; on termine par un traitement à 45° par l'alcool à 85 pour 100.

L'alcool chaud dépose par refroidissement une proportion notable d'une masse cristallisable blanche, formée par le protagon de Liebreich, et dont la composition et les propriétés confirment les résultats de Gamgee et Blankenhorn.

Il donne à l'analyse :

Carbone	66,5
Hydrogène	10,9
Azote	2,6
Phosphore	1,06

Le protagon, étant bouilli avec de l'eau de baryte, se transforme peu à peu en cérébrine inattaquable par la baryte; en même temps le point de fusion s'abaisse de 200 à 194 et finalement à 177°.

D'après Baumstarck, le cerveau ne renferme pas de cérébrine libre.

Après tous ces traitements, on enlève encore à la masse cérébrale : 1° par l'alcool bouillant, des substances neutres exemptes de cendres; 2° par l'eau bouillante, des composés acides exempts de matières minérales.

Le résidu mis à digérer avec de la pepsine acide perd ses albuminoïdes, transformés en peptone, et ses sels insolubles; il ne reste plus que de la nucléine soluble dans la soude à 2 pour 100 et de la névrokératine insoluble dans cette lessive.

La substance sèche du cerveau renferme en moyenne 1,2979 pour 100 de phosphore, dont 77 pour 100 se trouvent dans l'extrait éthéré, 15 à 16 pour 100 dans la cendre, 5 à 6 pour 100 dans le protagon et 1,5 à 2 pour 100 dans la nucléine.

Après avoir étudié une à une les substances contenues dans la masse nerveuse, nous jetterons un coup d'œil rapide sur la composition quantitative de ce tissu.

La substance grise n'a pas tout à fait la même composition que la blanche. Cette différence se révèle déjà par la teneur en eau. On a trouvé pour 100 :

	Substance grise.	Substance blanche.	Ensemble du cerveau.
Eau . . .	83,0 (Bourgoin).	73,5 (Bourgoin).	79,0 (Bourgoin).
— . . .	86,0 (Regibus).	70,35 (Regibus).	79,5 (Regibus).

Ces résultats, qui s'accordent assez bien, permettent de calculer approximativement la proportion entre la substance grise et la substance blanche. Elle serait en moyenne de $\frac{58}{42}$. D'après les expériences de Forsher, ce rapport est variable avec l'âge, le sexe et les conditions physiologiques.

La matière cérébrale contient donc 14 à 17 pour 100 de produit solide sec pour la substance grise et 26,5 à 29,65 pour la substance blanche.

100 parties du résidu solide contiennent en moyenne :

	Substance grise.	Substance blanche.
Albuminoïdes et collagènes.	55,37	24,72
Lécithine.	17,24	9,9
Cholestérine et graisse.	18,68	51,91
Cérébrine.	0,93	9,55
Matières extractives insolubles dans l'éther. .	6,71	3,34
Sels.	1,46	0,57

La recherche des principes minéraux du cerveau ne peut pas être conduite comme à l'ordinaire, attendu que l'acide phosphorique dérivé de la lécithine et de la nucléine peut déplacer pendant l'incinération les acides volatils (carbonique, chlorhydrique).

Geoghegan procède de la manière suivante :

Le cerveau broyé est épuisé par de l'alcool à 80 pour 100 que l'on renouvelle 4 ou 5 fois.

Les extraits sont évaporés à température peu élevée ; le résidu de cette évaporation est traité par l'éther jusqu'à disparition des produits solubles dans ce dissolvant (lécithine, cholestérine).

Le cerveau épuisé à l'alcool à 80 pour 100 est traité à plusieurs

reprises par l'éther et finalement par de l'alcool chaud qui, tout en enlevant le cerveline, dissout les dernières traces de lécithine; finalement on lave à l'eau et après évaporation du liquide aqueux on ajoute le résidu de cette évaporation au résidu insoluble dans l'éther de l'extrait alcoolique.

La masse cérébrale est ensuite mélangée à 20 grammes de carbonate de baryte pour 500 grammes de cerveau initial: le tout est séché et incinéré. La baryte sature et fixe l'acide phosphorique de la nucléine.

Le résidu de l'extrait alcoolique épuisé par l'éther et le résidu de l'extrait aqueux mélangés ensemble sont aussi incinérés. Les cendres épuisées par l'eau donnent une solution à réaction alcaline, contenant du carbonate alcalin. On l'étend à 1/4 de litre, que l'on partage en deux portions égales. Dans l'une, on dose le chlore et l'acide phosphorique, dans la seconde l'acide carbonique, l'acide sulfurique et les alcalis.

L'acide phosphorique provenant de la cendre de la substance cérébrale épuisée par l'alcool, l'éther et l'eau est séparé de la baryte par un léger excès d'acide sulfurique. Le liquide filtré est précipité par l'ammoniaque (phosphates ferreux et oxyde de fer). A ce précipité on ajoute les parties insolubles dans l'eau des cendres des extraits aqueux et alcooliques. La partie soluble dans l'ammoniaque ne renferme plus que de l'acide phosphorique, que l'on dose à la manière ordinaire sous forme de phosphate ammoniaco-magnésien.

On a trouvé pour 500 grammes de cerveau :

Chlore	0.245	0.480	0.352
Ph^2O^5	0.478	1.008	0.606
CO^2	0.122	0.274	0.165
SO^3	0.151	0.066	0.066
Ph^2O^5	0.068	0.040	0.016
Ca	0.010	0.007	0.011
Mg	0.074	0.050	0.076
K	0.290	0.480	0.760
Na	0.225	0.357	0.500
	1.475	3.342	2.672

Le poids de la nucléine calculé d'après ces résultats a été trouvé dans 4 analyses égal à 1gr,590; 1gr,624; 1gr,540; 1gr,568 pour 1000 de cerveau; en moyenne de 1gr,4.

1. Les formules Ph^2O^5, SO^3, CO^2 sont choisies pour éviter le partage des métaux entre les sels oxygénés et les chlorures.

3° TISSU OSSEUX.

Les os, notamment les diaphyses des os longs, sont formés par un tissu lamellaire spécial, constitué par le mélange intime de deux espèces très distinctes de composés chimiques : l'un, organique, appartenant à la classe des matières protéiques collagènes, connu sous le nom d'*osséine* ; les autres, de nature minérale et insolubles dans l'eau.

Les proportions de ces deux genres de principes varient entre certaines limites : la partie organique, l'osséine, forme de 30 à 40 pour 100 du poids de l'os sec bien lavé à l'eau, à l'alcool et à l'éther, c'est-à-dire débarrassé du sang, des liquides interstitiels et de la graisse.

La matière minérale entre dans la composition de l'os dans la proportion de 60 à 70 pour 100. C'est à elle que le tissu osseux doit en grande partie sa dureté et sa rigidité qui lui permettent de supporter le poids des parties molles de l'organisme. L'osséine lui communique par contre son élasticité et sa résistance à la rupture.

L'osséine et la substance minérale sont si intimement associées, et pour ainsi dire imprégnées l'une par l'autre, qu'il est impossible de distinguer, même avec les plus forts grossissements, les deux composants du tissu osseux. Rien ne prouve cependant qu'ils soient combinés.

On isole facilement l'osséine en laissant macérer pendant un temps suffisant les os lavés et dégraissés, puis découpés en lamelles minces ou réduits mécaniquement en une espèce de sciure, dans de l'acide chlorhydrique très dilué à 9 pour 100, que l'on renouvelle tant qu'il continue à se charger de sels terreux. La matière minérale est en effet presque exclusivement formée de phosphate tribasique de chaux associé à une petite quantité de fluorure de calcium, très probablement sous forme d'apatite, de phosphate tribasique de magnésie, de carbonate de chaux, de fluorure de calcium et de chlorure de calcium combinés à une fraction de phosphate tribasique de chaux.

Les os se distinguent des autres tissus animaux par leur résistance à l'altération putride. Ainsi les os retirés d'anciennes sépultures datant de plus de cent ans offraient encore dans les couches centrales des parties absolument intactes et donnant, par l'ébullition avec l'eau acidulée, de la gélatine normale.

L'analyse suivante fixera les idées sur la composition moyenne du tissu osseux supposé sec et dégraissé :

Os de fémur humain.

Matières organiques	28,76
— minérales	71,24

Les os frais contiennent une proportion d'eau s'élevant de 9 à 11 pour 100. 100 parties de matières minérales (cendre d'os) contiennent :

Phosphate tribasique de chaux	84,4 à 86,5
— de magnésie. . . .	1,7 à 1,5
Carbonate de chaux.	9,0 à 9,0
Fluorure de calcium.	4,9 à 3,0

Sous une autre forme, Zaleski donne pour 100 de cendres d'os d'homme :

Chaux	52,965
Magnésie	0,521
Acide phosphorique	39,019
— carbonique	5,734
Chlore.	0,183
Fluor	0,229

La chaux qui reste après saturation de l'acide phosphorique par la magnésie et la chaux, sous forme de phosphate tribasique, suffit pour neutraliser l'acide carbonique, le chlore et le fluor [1].

Karl Aily tire de nombreuses analyses les conclusions suivantes :

1° On n'observe pas une prédominance des sels de chaux dans telle ou telle partie du corps, comme on l'a prétendu pour la partie droite comparée au côté gauche ou pour les membres inférieurs comparés aux membres supérieurs.

2° L'âge est sans influence sur la composition chimique des os.

3° La dose d'eau contenue dans l'os frais croît avec celle de l'osséine, tandis que la densité diminue.

Substance organique pour 100 de substance osseuse sèche.	Eau pour 100 d'os frais.	Densité.
30,46	10,94	1,964
31,28	11,91	1,946
32,54	13,77	1,898

4° La densité des os de vieillards paraît être au-dessous de la normale.

5° Les os de bœuf contiennent en moyenne 4 pour 100 de sels de chaux en plus que les os humains, leur densité est plus grande et la teneur en eau plus faible (9 à 10 pour 100). Leur richesse en chaux augmente avec l'âge jusqu'à trois ans, époque à partir de laquelle on constate un effet inverse.

1. Dans le dosage de l'acide carbonique, il convient d'opérer sur la poudre d'os et non sur la cendre, qui peut contenir du carbonate de chaux formé par la combustion des sels de chaux à acides organiques.

cavernes, parties moyennes du fémur.

	7,266 pour 100	
	7,533 —	contenant 0,785 pour 100 d'azote.
	74,332 —	
ésie. .	0,235 —	
	9.847 —	
	0,723 —	(Krocker).

ées numériques sur la composition de diverses voisines des os :

Composition de la corne.

	Cerf.	Chevreuil.
e organique. . . .	36,32	36,78 pour 100
minérale	63,68	63,22 —
aux	51,52	51,52 —
agnésie.	1,32	1,28 —
Acide phosphorique . . .	39,31	39,08 —
— carbonique.	4,60	4,88 —

paces des écrevisses contiennent surtout du carbonate de es peu d'acide phosphorique et des traces de magnésie. La on des matières minérales est d'abord assez faible par rapport atière organique ; elle augmente avec l'âge, pour atteindre la r de 60,5 à 66,6 pour 100.

Composition des écailles de poisson.

		Carpe.	Brochet.
Matière organique	collagène.	68,50	57,83
	graisse.	0,88	0,02
		69,38	57,85
Matière minérale.		30,62	42,15
CaO.		15,98	21,93
MgO.		0,48	0,51
Ph^2O^5		13,12	18,00
Co^2		1,43	2,3

Composition du squelette du turbot.

Matière organique.	34,00 pour 100
— minérale	66,00 —

ı cendre renferme :

CaO.	54,08 —
Ph^2O^5	48,92 —
Magnésie et acide carbonique.	Traces.

sséine. — L'osséine, préparée comme il a été dit plus haut, bien à l'eau distillée, à l'alcool et à l'éther, et séchée, se présente sous rme d'une substance demi-transparente, insoluble dans l'eau, l'al-

cool, l'éther, conservant la structure et la forme du tissu osseux d'où elle est extraite. Sa pureté n'est pas absolue, car elle peut retenir quelques matières albuminoïdes étrangères provenant des tissus étrangers, nerveux, vasculaires, cellulaires qui traversent l'os et qu'il est impossible d'isoler. Ces impuretés n'accompagnent l'osséine qu'à très faibles doses et ne peuvent influer sur l'ensemble de ses caractères.

Un de ses caractères chimiques les plus tranchés réside dans sa transformation intégrale en gélatine soluble par une ébullition prolongée avec l'eau pure, ou plus rapidement par ébullition avec de l'eau légèrement acidulée à l'acide chlorhydrique. On peut aussi hâter le phénomène de transformation en chauffant l'osséine avec de l'eau, dans un autoclave, à une température supérieure à 100°.

L'osséine renferme en moyenne :

Carbone	50,2
Hydrogène	6,5
Azote	16,9
Oxygène	27,2
Soufre	0,200

Sa composition est très voisine de celle de la gélatine, qui contient :

Carbone	50,0
Hydrogène	6,5
Azote	17,5
Oxygène	26,0

Elle ne semble donc subir dans ces conditions qu'une transformation moléculaire analogue à celle de l'amidon en dextrine.

Les os de diverses espèces pris sur un même animal ou sur des mammifères différents, les os de poissons, l'ivoire, la corne, donnent des osséines très rapprochées par leurs propriétés.

FIN DU TOME SIXIÈME.

TABLE DES MATIÈRES

LIVRE SIXIÈME

SÉRIE AROMATIQUE OU COMPOSÉS A NOYAUX BENZINIQUES

— SUITE —

DEUXIÈME PARTIE

CARBURES CONTENANT PLUSIEURS NOYAUX BENZINIQUES ASSOCIÉS; DÉRIVÉS DE CES CARBURES (SUITE).

CHAPITRE X

ARBURES A DEUX OU A PLUSIEURS NOYAUX BENZINIQUES SOUDÉS SANS INTERMÉDIAIRES.

Carbures du premier genre, homologues de la benzine par additions successives de C^6H^4. 2
Diphényle. 2
Dérivés monochlorés. 3
Dérivé bichloré para. 4
Dérivé pentachloré. 4
Dérivé perchloré 4
Dérivés monobromés. 4
Dérivé bibromé para. 4
Dérivé biiodé para. 4
Dérivés mononitrés. 4
Dérivés binitrés. 4
Dérivé tétranitré. 4
Dérivés bihydroxylés. 4
Anhydride du diphénol. . . . 5
Dérivés tétrahydroxylés. 5
Dérivés hexahydroxylés. 5
Dérivés monoamidés. 6
Dérivés nitroamidés. 6
Dérivés diamidés. 7
1° Dipara ou benzidine. . . . 7
2° Orthopara ou diphényline. . 7
Carbazol 7
Dérivés sulfonés. 8
1° Monosulfoné 8
2° Disulfoné dipara. 8
Dérivés carboxyliques du diphényle. 8
Ditolyle. 9
Dixylyle 9
Diphénylbenzine. 9
Fluorène. 9
II. Carbures du second genre, homologues de la benzine par additions successives de C^4H^2. 10
Naphtaline. 10
Hydrures. 12
Dérivés chlorés de la naphtaline. 13
1° Produits d'addition. 13
Bichlorure 13
Tétrachlorure. 13
2° Produits de substitution. . . 14
Naphtalines monochlorées . 14
Naphtalines dichlorées. . . 14
Naphtalines trichlorées. . . 14
Naphtalines tétrachlorées. . 15
Naphtalines pentachlorées. . 15

Naphtaline hexachlorée. . . 15
Naphtaline perchlorée.. . . 15
3° Produits d'addition et de substitution. 15
Tétrachlorures monochlorés. 15
Tétrachlorures dichlorés. . . 15
Tétrachlorures trichlorés.. . 15
Dérivés bromés et bromochlorés de la naphtaline. 16
Dérivés iodés de la naphtaline. . 17
Dérivés nitrés de la naphtaline.. 17
Dinitronaphtalines. 18
Trinitronaphtalines. 19
Tétranitronaphtalines. 19
Dérivés sulfonés de la naphtaline. 19
Acides monosulfonés. 19
Acide monosulfoné α. . . . 20
Acide monosulfoné β. . . . 20
Dérivés disulfonés de la naphtaline. 21
Acide disulfoné *a*.. 21
Acide disulfoné *b* 22
Acide disulfoné *c*.. 22
Acide tétrasulfoné. 22
Dérivés chloro, bromo, nitrosulfonés de la naphtaline. . . . 22
Dérivés hydroxylés de la naphtaline 23
Naphtol α.. 23
Dérivés nitrés du naphtol α. . 24
Nitronaphtol αα. 25
Nitronaphtol βα. 25
Dinitronaphtol α. 25
Dérivés sulfonés du naphtol α. 26
1° Dérivé monosulfoné . 26
2° Dérivé trisulfoné. . . 27
3° Dinitronaphtol α monosulfoné. 27
Naphtol β.. 27
Dérivés disulfonés du naphtol β. 28
Matières colorantes dérivées des naphtols. 28
Dérivés dihydroxylés de la naphtaline. — Naphtoquinones... . 31
Naphtoquinones 31
Naphtoquinone α 31
Naphtoquinone β.. 34
Naphtazarine 34
Amidonaphtalines.. 35
Naphtylamine α. 35
Naphtylamine β. 36
Diamidonaphtalines.. . . . 36
Dérivés azoïques. 36
Naphtaméine.. 38
Naphtylamines sulfonées.. . . 38
Amidonaphtols. 38
Bleus de naphtols α et β. . . 39
Dérivés carboxyliques. 40
Acides naphtocarboxyliques. . 40
Acides oxynaphtocarboxyliques. 40
Acides naphtodicarboxyliques. 40
Carbures homologues de la naphtaline.. 41
Naphtylphényle 41
Naphtylbenzyle.. 41
Dinaphtyle 41
Acénaphtène.. 41
Phénanthrène. 42

CHAPITRE XI

GROUPE DE L'ANTHRACÈNE.

Anthracène. 45
Anthraquinone. 51
Dérivés sulfonés de l'anthraquinone. . 54
Action des réducteurs sur l'anthraquinone. 55
Action des alcalis sur l'anthraquinone. 55
1° Dérivés monohydroxylés de l'anthraquinone. 56
2° Dérivés dihydroxylés de l'anthraquinone. 57
Alizarine. 58
Xanthopurpurine. 64
Chinizarine. 64
Anthrarufine.. 64
Chrysacine 65
Acide anthraflavique. 65
Acide isoanthraflavique. 65
Dioxyanthraquinone dérivée de l'acide métoxylbenzoïque. 66
Acide frangulique.. 66
Isoalizarine. 66
3° Dérivés trihydroxylés de l'anthraquinone. 66
Purpurine ordinaire 67
Pseudopurpurine. 69
Anthrapurpurine ou isopurpurine. . 70
Flavopurpurine 70
Oxychrysacine ou oxanthrarufine. . 70
Anthragallol. 71
4° Dérivés tétrahydroxylés de l'anthraquinone, ou tétroxyanthraquinones. 71
Oxypurpurine. 71
Anthrachrysone 71
Rufiopine. 71
5° Dérivés hexahydroxylés de l'anthracène. 72
Acide rufigallique 72
Carbures homologues de l'anthracène. 72
Fluoranthène. 73
Pyrène. 74
Chrysène. 74

Rétène. 75
Picène. 75

CHAPITRE XII

SÉRIE TÉRÉBÉNIQUE.

Térébentines. 76
Terpènes. 78
Térébentine ordinaire. 79
Produits d'addition des terpènes. . . . 83
1° Chlorhydrates. 83
2° Produits d'addition chlorés et bromés. 85
3° Hydrures. 85
4° Hydrates d'essence de térébenthine. 85
Hydrate de terpine. 85
Terpine. 86
Terpinol 86
Hydrate de terpène. 86
Terpènes isomères du térébenthène. . . 86
Térébenthène de Bordeaux allemand russe, ordinaire, dextrogyre bornéène, isoterpène, camphilène, terpilène, isotérébenthènes, cajeputènes, caoutchène, divalérylène, terpène du succin, essence de Laurus camphora, de citron, d'orange, thymène, carvène, eucalyptène. . . . 88
Camphènes ou terpènes solides . . . 89
Camphre inactif, bornéocamphène. 90
Polymères des terpènes. 91
Camphotérébène, paracajeputène, cédrène, cubébène, hévéène, patchoulène, trivalérylène. 91
Bornéols et camphres. 91
Bornéols. 93
Camphres. 96
Camphre ordinaire du Japon. . . 96
Dérivés du camphre. 98
Acides camphoriques. 100
Caoutchouc. 100
Gutta-percha 102
Résines. 102

CHAPITRE XIII

PYRIDINE. — QUINOLÉINE. — LEURS DÉRIVÉS. — ALCALOÏDES NATURELS.

Constitution des bases pyridiques et quinoléiques. 105
Bases pyridiques et dérivés. 109
Pyridine. 111
Dipyridine. 111
Homologues de la pyridine. 112
Picolines ou méthylpyridines. 112
Lutidines ou diméthylpyridines. . . . 113
Éthylpyridines. 113
Collidines ou triméthylpyridines. . . 113
Acides pyridocarboniques. 114
Acide picolique. 114
Acide nicotique, isonicotique, quinoléique, cinchoméronique, lutidique et isocinchoméronique. . . . 115
Hydropyridines 115
Pypéridine. 115
Conicine. 116
Nicotine 117
Bases quinoléiques et dérivés. 118
Quinoléine 119
Méthylquinoléines 121
Oxyquinoléines 123
Hydroquinoléines. 124
Acides quinoléocarboniques. 125
Acridine. — Naphtoquinoléines. — Anthraquinoléines 127
Alcaloïdes des quinquinas. 129
Quinine. 130
Apoquinine, quiténine, conquinine, quinicine, cinchonine, cinchonidine 133
Alcaloïdes de l'opium. 137
Morphine. 137
Codéine. 139
Papavérine. 140
Narcotine. 141
Narcéine. 141
Alcaloïdes des strychnées. 141
Strychnine 141
Brucine. 142

LIVRE SEPTIÈME

CHIMIE BIOLOGIQUE OU CHIMIE DE LA VIE

CHAPITRE PREMIER

MATIÈRES PROTÉIQUES.

Albumine du blanc d'œuf. 147
Matières albuminoïdes. 169
Albumines. 172
Albumine du blanc d'œuf 172
Sérine ou albumine du sérum. . . . 178
Fibrines 181
Fibrinogène. 185
Fibrine. 188

Paraglobuline. 192
Vitelline 193
Myosine ou fibrine musculaire. . . . 194
Caséine. 195
Caséines végétales. 204
Légumine. 204
Conglutine 205
Glutencaséine. 205
Hémoglobine et oxyhémoglobine. . . . 205
Préparation des cristaux d'oxyhémoglobine. 207
Hémoglobine.. 209
Hématine. 210
Produits de transformation des matières albuminoïdes. 212
Syntonine. 212
Peptones. 213
Matières collagènes. 215
Osséine. 215
Gélatine 215
Chondrine.. 216
Tissu élastique.. 217
Productions épidermiques. 218
Matières protéiques diverses. 218
Mucine. 218

CHAPITRE II

SANG. — LYMPHE. — CHYLE. — LIQUIDES SÉREUX.

Sang. 221
Méthode de M. Bouchard. 223
Méthode de M. A. Gautier. 223
Globules rouges. 224
Composition des globules rouges. . 224
Matière colorante du sang. 227
Méthodes fondées sur la détermination de la capacité respiratoire. 236
Poids moléculaire de l'hémoglobine. . 238
Transformation de l'oxyhémoglobine en métahémoglobine. 241
Hémoglobine réduite. 245
Transformation de l'hémoglobine en hématine. 246
Globules blancs ou leucocytes. . . . 252
Plasma et sérum.. 253
Matières albuminoïdes du sérum. . . 254
1° Méthode de Claude Bernard.. . 263
2° Méthode de Pavy par pesées.. . 264
3° Méthode de Pavy à l'ammoniaque. 264
Peptones dans le sérum. 267
Savons du sérum.. 269
Urée dans le sérum.. 269
Acide lactique dans le sang. 271
Matières colorantes du sérum. . . . 271
Réaction du sérum.. 273
Composition des cendres du sérum. . 274
Gaz du sang.. 274
Lymphe.. 275
Chyle. 277
Liquides séreux. 278
Liquide cérébro-spinal. 279
Liquide allantoïdien.. 279
Liquide amniotique.. 279

CHAPITRE III

LAIT.

Composition chimique ; Méthodes analytiques ; Propriétés de ses principaux constituants.
Matières protéiques. — Caséine . . 281
Albumine du lait.. 286
Peptones dans le lait. 291
Sucre contenu dans le lait.. . . . 299
Des graisses du lait.. 300
Matières minérales du lait.. . . . 301
Analyse du lait. 302
Dosage des matières protéiques du lait.. 311
Lait de femme.. 316
Lait de jument.. 318
Kumys. 318
Kéfir. 324
Influence de la nourriture sur la quantité et sur la composition du lait.. 327
Fromage 328

CHAPITRE IV

LIQUIDES DIGESTIFS.

Salive. 329
Comparaison de l'activité saccharifiante des salives chez divers animaux : cheval, bœuf, mouton, porc. . . . 340
Suc gastrique. 343
Acidité du suc gastrique 344
Pepsine. 356
Dosage de la pepsine. 360
Origine de la pepsine. 362
Digestion peptique. 365
Digestion chez les herbivores.. . 371
Digestion chez les animaux à sang froid. 372
Suc pancréatique.. 374
1° Activité diastasique du ferment amylolytique.. 386
2° Mesure de l'activité protéolytique.. 387
Suc intestinal. 388
Bile. 389
Acides biliaires et leurs dérivés.. . . 391
Acide glycocholique ordinaire. . . 392
Acide taurocholique.. 397
Acide cholalique. 398
Acide hyoglycocholique. 4 1
Acide taurohyocholique. 4 2

Acide hyocholalique. 411
Acide chénotaurocholique. 411
Acide chénocholalique. 412
Taurine et glycocolle. 412
Matières colorantes biliaires. . . . 414
Bilirubine 415
Biliverdine. 417
Urobiline ou hydrobilirubine. . . . 418
Bilifuscine 421
Biliprasine. 421
Méthodes pour rechercher les pigments biliaires et les doser. 422
Cholestérine 425
Choline ou névrine. 427
Composition de la bile humaine. . . . 429
Calculs biliaires chez l'homme. . . . 434
Bile des animaux. 435
Influence exercée sur la composition de la bile par diverses conditions physiologiques et anormales. . . . 436
Rôle de la bile dans l'acte de la digestion. 440
1° Fermentation amylolytique. . 444
2° Fermentation protéolytique : *a*. Pepsinique, *b*. Tripsinique. . 445
Excréments. 446
Méconium. 449
Gaz intestinaux 449
Concrétions intestinales. 450

CHAPITRE V

URINE ET SUEUR.

Urine. 452
Urine physiologique chez l'homme. . . 452
Composition normale de l'urine. . . 453
Matières colorantes de l'urine. . . . 454
Urochrome ou urobiline. 454
Urohématine. 456
Urolutéine 457
Indogène. 458
Urofuscohématine 465
Urorubrohématine. 465
Bilirubine. 469
Biliverdine 469
Cholétéline. 469
Ethers sulfuriques acides de l'urine. . 470
Acide hippurique de l'urine. 475
Formation de l'acide hippurique dans l'organisme animal 479
Acide urique 483
Lieu de production de l'acide urique. 490
Urée. — Dosage. 491
Dosage de l'azote total de l'urine. 507
Recherche et dosage de l'urée dans le sang. 509
1° Méthode de M. P. Picard, modifiée par Gscheidlen. 509
2° Méthode de M. Gréhant. . . . 510
3° Deuxième méthode de P. Picard. 510
4° Méthode Boymond et Neubauer. 510
5° Méthode Bunsen. 511
6° Méthode Schröder. 511
7° Méthode Haycraft. 511
Recherche qualitative de l'urée. . . . 512
Des conditions diverses qui influent sur la production et l'excrétion de l'urée. 513
Influence de la nourriture. . . . 514
Influences diverses pouvant modifier la production de l'urée. . 530
Action de diverses substances introduites dans l'organisme. 530
Influence du travail musculaire. 532
Influence du travail intellectuel. 533
Variations périodiques de la sécrétion de l'urée par vingt-quatre heures. 533
États pathologiques divers. 533
Lieu de production de l'urée dans l'organisme 534
Créatinine dans l'urine. 538
Ferments digestifs dans l'urine . . . 541
Albumine dans l'urine. 542
Peptones dans l'urine 545
Sucre dans l'urine. 546
Preuve de Trommer 547
Réactif de Fehling. 547
Méthode de Knopp. 551
Procédé Worms Muller. 551
Recherches sur la nature des corps réducteurs de l'urine autres que la glucose. 554
Détermination de l'eau et du résidu fixe de l'urine. 559
Matières minérales. 560
Dosage du chlore des chlorures. . . . 560
Soufre de l'urine. 561
Dosage de l'acide phosphorique. . . . 562
Dosage des alcalis et des acides alcalino-terreux. 563
Oxydes alcalino-terreux. 563
Dépôts et calculs. 563
II. Sueur. 564
Tissus de l'organisme. 565
1° Tissu musculaire. 565
Créatine 570
Créatinine. 572
Xanthine. 574
Hypoxanthine ou sarcine. 575
Carnine 575
Guanine 576
Théobromine ou diméthylxanthine. 576
Caféine ou triméthylxanthine. . . 577

Réactions des corps de la série xanthique. 577
Inosite. 577
Acide sarcolactique. 577
Glycogène. 578
Nature de la réaction acide des muscles tétanisés. 579
Sels musculaires. 581
Teneur en eau. 581
Teneur en azote du muscle frais. 581
2° Tissu nerveux. 583
Composition qualitative. . . . 583
Albumine, caséine, myosine, élastine, névrokératine. . 584
Nucléine. 586
Cérébrine. 589
Lécithine et produits de sa décomposition. 593
Névrine. 595
Acide phosphoglycérique. . . 596
Protagon. 597
3° Tissu osseux 601
Osséine. 603

FIN DE LA TABLE DES MATIÈRES DU TOME SIXIÈME.

14982. — PARIS, IMPRIMERIE A. LAHURE.
Rue de Fleurus, 9.